

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЗЕНКИНА

ЗОЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Н. В. Ермолова,

доктор биологических наук

Н. А. Друккер

Ростов-на-Дону – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве (обзор литературы) | 16 |
| 1.1 Актуальность проблемы преждевременных родов в структуре невынашивания беременности | 16 |
| 1.2 Классификация ВОЗ преждевременных родов | 16 |
| 1.3 Современные представления об этиологии, патогенезе преждевременных родов | 17 |
| ГЛАВА 2. Материал и методы исследования | 33 |
| 2.1 Организация и объем исследований | 33 |
| 2.2 Общая характеристика методов исследования | 34 |
| 2.2.1 Клиническое обследование пациенток | 34 |
| 2.2.2 Лабораторные методы | 39 |
| 2.3 Статистическая обработка данных | 45 |
| ГЛАВА 3. Результаты собственных клинических исследований | 48 |
| 3.1 Характеристика возрастного состава, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин | 48 |
| 3.2 Особенности течения гестации, родов и методы родоразрешения у женщин клинических групп | 61 |
| 3.3 Оценка состояния новорождённых | 68 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ГЛАВА 4. Результаты собственных лабораторных исследований | 73 |
| 4.1 Роль биорегуляторов околоплодных вод в развитии ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней) | 73 |
| 4.2 Роль биорегуляторов сыворотки крови рожениц в развитии ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней) | 80 |
| 4.3 Значение биорегуляторов околоплодных вод в развитии преждевременных родов (34-36 недель 6 дней) | 88 |
| 4.4 Значение биорегуляторов сыворотки крови рожениц в развитии преждевременных родов (34-36 недель 6 дней) | 94 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 111 |
| Перспективы дальнейшей разработки | 125 |
| Выводы | 126 |
| Практические рекомендации | 128 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 129 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 167 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 168 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В наше время для успешного решения акушерских проблем, таких как преждевременные роды, необходимо привлечение современных теоретических достижений науки в понимании данной патологии [N. Nour; 2012]. На современном этапе развития медицины, проводя оценку показателей детской и материнской смертности, человечество сталкивается с глобальной проблемой – ежегодно от причин, которые возможно предотвратить умирают 10 миллионов детей и новорождённых, 20 миллионов детей имеют низкую массу тела после рождения, что является одной из причин высокой смертности [В.М. Сидельникова, 2008; Г.М Савельева и соавт., 2010; М. Morton, 2005; А. Manuck et al. 2009]. На протяжении последних десятилетий ведущими акушерскими причинами, приводящими к детской заболеваемости и смертности, являются преждевременные роды [К. Flood, 2000; G.C. Di Renzo, 2011]. Важное значение среди проблем здравоохранения современности отведено вопросам детской заболеваемости и инвалидности. В нашей стране каждый 3-й недоношенный ребёнок с периода новорождённости страдает различными заболеваниями и имеет отклонения в состоянии здоровья. На современном этапе констатируется значительный рост заболеваемости детей и подростков, истоки которой берут начало в раннем онтогенезе человека и связаны с неблагоприятными условиями внутриутробного развития. На данном этапе известна теория внутриутробного программирования, разработанная D. Barker (2002), к которой сегодня привлечено особо значительное внимание специалистов различного профиля в медицине и социальной сфере, воспринимающих данную концепцию как формулу здоровья будущих поколений. D. Barker (2002) пришёл к выводу: с уменьшением массы тела ребёнка при рождении риск возникновения хронических заболеваний в последующей жизни увеличивается: гипертония, сахарный диабет 2 типа, инфаркт.

Сущность внутриутробного программирования состоит в том, что неблагоприятные факторы, воздействующие в период внутриутробного развития, нарушают свойственные раннему онтогенезу плода закономерности становления регуляторных процессов на клеточном, тканевом и системном уровнях. В данной ситуации процесс выживания плода, заключающийся в формировании адаптационных механизмов, которые должны обеспечить выживание ребёнка любой ценой, имеет обратную сторону – формирование ранних изменений некоторых функций организма.

На данном этапе развития акушерской науки ряд исследователей считают, что внутриутробное программирование в полной мере может реализовываться развитием осложнений беременности, такими как невынашивание и недонашивание, гипертензивные нарушения, хроническая плацентарная недостаточность, диабетическая фетопатия [И.И. Евсюкова, 2011; Спиридонова Н.В., 2012; К.А. Fenoglio, 2006; L. Dang-Kilduf, 2006; M.S. Surden et al., 2011]. Эти авторы указывают на реальность влияния «внутриутробного программирования» в развитии акушерской патологии с учётом доказательного перечня механизмов, состояние которых важно для вынашивания беременности.

Наиболее часто «стратегия выживания» запускается в момент возникновения дефицита питания плода на фоне недостаточного, неадекватного потребностям развивающегося ребёнка питания матери [Е.А. Рокотянская, 2009]. Оптимальные варианты реализации «стратегии выживания» - это скорейшее завершение беременности в виде наступления преждевременных родов или замедления темпов роста плода [D. Barker, 2002].

Несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, частота данной патологии остаётся на прежнем уровне и составляет в развитых странах 5-7% [З.С. Ходжаева, 2013], в мире колеблется от 6 до 11% от числа всех родов [Е.А. Девятова, 2014].

Однако, только 20% женщин с подозрением на ПР действительно рожают раньше положенного срока, большинству женщин с тянущими болями внизу жи-

вота и сомнительными объективными данными госпитализация с применением стероидной и токолитической терапии не нужна [А.А. Балущкина, 2010; И.Ф. Фаткуллин, 2012; R. Goldenberg, 2002]. Чаще всего под диагнозом угрожающих ПР скрывается экстрагенитальная патология беременной и «перестраховка» врача приемного покоя [О.Р.Баев, 2012].

В прогнозе ПР имеют значение как определение длины шейки матки при трансвагинальном УЗИ [Р.И. Шалина, З.С.Ходжаева, 2015], так и положительный фибронектиновый тест, определение фосфорилированного протеина -1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в цервикальной слизи [И.Ф. Фаткуллин, 2012]. Кардио-токографический метод с регистрацией контрактильной активности матки может давать ложно положительные результаты в 10-20% случаев [А.А. Кузнецов, 2009; К. Maeda, 2004]. В связи с этим возникла необходимость подтвердить лабораторным методом наличие контрактильной активности матки или ее отсутствие.

Контрактильная активность матки обусловлена спецификой клеточно-молекулярных повреждений метаболизма [В. И. Орлов, 2010; Т.Н. Погорелова и соавт., 2012; R. Romero et al., 2015].

В современном акушерстве особое внимание стало уделяться амниотической жидкости, которая является средой организма, незамедлительно изменяющей свой состав при воздействии любых патологических реакций на плод и материнский организм [Д.А. Давыдова, 2009]. При преждевременных родах происходят наиболее выраженные нарушения метаболических процессов в околоплодных водах [И.В. Сарвилина, 2007; А.В. Modena, 2004; X.L. Tong, 2009]. В этой ситуации биохимический состав амниотической жидкости представляет собой угрозу жизни плода, что вызывает необходимость для него покинуть эту среду обитания [В.И. Орлов, 2009; Т.Н. Погорелова и соавт., 2012, 2013].

Ценную информацию о состоянии плода возможно получить при биохимическом анализе околоплодных вод, который так же даёт возможность прогнозировать состояние новорождённого. Становится всё более очевидной исключитель-

ная перспективность поиска в околоплодных водах специфических маркеров, обеспечивающих «стратегию выживания» плода в неблагоприятных условиях внутриутробного развития.

Согласно теории «стратегии выживания» одним из её механизмов являются преждевременные роды. Они происходят в том случае, если для жизни плода существует высокий риск, который повышается по мере нарастания гипоксии. Существует множество причин, приводящих к несвоевременному усилению маточной активности, что заканчивается преждевременными родами. Контрактильная активность матки реализуется за счет суммарного действия различных биоактивных компонентов. Повышение стимуляторов или снижение продукции любого её ингибитора может вызвать прерывание беременности. Ведущую роль в инициации родов отведена простагландинам. С позиций достижений молекулярной биологии изучение метаболомных изменений, касающихся синтеза простагландинов в околоплодных водах и сыворотке крови беременной имеет важное значение для понимания процессов инициации и развития родовой деятельности на разных сроках гестации [И.И. Крукиер, 2009; В.И. Орлов и соавт., 2009].

Степень разработанности темы исследования

В современном акушерстве проведены значительные исследования, посвященные преждевременным родам. Большинство из них в нашей стране выполнено под руководством Г.М. Савельевой. В работах А.А. Балускиной (2009), Р.И. Шалиной, Е.Р. Плехановой, А.Г. Тарана, Е.С. Прядко (2010) предложены диагностика и терапия угрозы преждевременного прерывания беременности, используя взаимосвязь клинических признаков с особенностями биохимических нарушений у рожениц. Основные исследования многих авторов посвящены роли воспалительных заболеваний матери и плода, как этиологических факторов преждевременных родов, а так же антибактериальной профилактике данной патологии [J. Espinoza, 2003; U. Swadpanich, 2008; A.S. Prasad, 2009; R. Mishori, 2012; J. Morris, 2012; T.

Fairhe, 2013; P. Brocklehurst, 2013]. Другими авторами [Н.Н. Володин, 2001; А.С. Симбирцев, 2005; Н.А. Хонина, 2006; М.Е. Шляпников, 2011; Н.К. Тетруашвили и соавт., 2012; Е.Н. Кравченко, 2012; И.Е. Таланова, 2014] изучалась роль системы цитокинов при преждевременных родах. По мнению этих авторов, независимо от срока гестации, цитокины представляют собой важнейшие сигнальные молекулы в развитии родовой деятельности [А.М. Mackler, 2003; К. Sunahori, 2006; К.М. Adams Waldorf, 2008; N. M. Jones, 2010; Y. Yilmaz, 2012; Т.К. Allen, 2014]. Исследования А.А. Хасанова (2010), G. Marko-Varga (2010) выявили в околоплодных водах изменения в экспрессии белков, осуществляющих обмен протеинов, проведение сигнала и транспорт соединений, участвующих в реакциях, характерных для сократительной деятельности матки. Современные разработки, касающиеся преждевременных родов, посвящены изучению роли изменения протеома околоплодных вод и сыворотки крови для выявления ранних маркеров прогнозирования прерывания беременности в разные сроки гестации [В.М. Говорун, 2002; И.В. Сарвилина, 2007; В. И. Орлов, 2009; Т.Н. Погорелова и соавт., 2012; S.Y. Kim, 2006; E. Vujold, 2008].

Изучение в околоплодных водах ангиогенных факторов имеет большую диагностическую ценность. В наибольшем количестве в амниотической жидкости представлен СЭФР А, который обладает индукцией ангиогенеза и является маркером гипоксии [В.О. Гунько, 2013]. По данным результатов исследований И.И. Крукиер, Т.Н. Погореловой (2010), уровень СЭФР А при ПР в околоплодных водах повышен в 2 раза по сравнению с родами в срок.

Уделяется большое внимание влиянию инфекционного фактора, являющегося в 40% случаях причиной развития ПР [А. Maayan-Metzger et al., 2011; R. Romero et al., 2015]. При наличии урогенитальной инфекции, в околоплодных водах и плаценте происходит активация синтеза группы провоспалительных цитокинов, к которым относится и фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) [О.В. Макаров и соавт., 2010; М.К. Меджидова и соавт., 2016; К.М. Adams Waldorf et al., 2011]. R. Romero и соавт. (2014) показали, что увеличение уровня цитокинов

(ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) в амниотической жидкости прямо пропорционально риску развития ПР инфекционного генеза.

Одним из ключевых факторов, имеющих значение в развитии ПР, является транскрипционный ядерный фактор (NF- κ B), модулирующий экспрессию более чем 200 генов, вовлеченных в процессы стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, процессы ангиогенеза, дифференцировки, пролиферации, апоптоза [И.П.Кайдашев, 2013]. Исследования данного транскрипционного фактора, применительно к акушерской патологии, сравнительно новы и противоречивы [В.О.Гунько, 2013]. Не меньший интерес вызывает изучение в околоплодной жидкости аннексина V. Этот кальций-зависимый белок, располагающийся на мембранах эндотелиоцитов и связывающийся с анионными фосфолипидами, регулирует активность фосфолипазы A₂ [С.В. Лапин, 2010; К.Conrad, 2011]. Однако, роль этого белка в инициации контрактильной активности матки мало изучена и до конца не определена [В.М. Говорун и соавт., 2011]. В работах F. Namba (2012), X. Jia (2014) отмечено, что уровень аннексина-A₂ в околоплодных водах при ПР с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) значительно повышен. Среди молекулярных соединений, обнаруженных в амниотической жидкости, ключевое значение играет оксид азота, влияющий, на интенсивность каскада арахидоновой кислоты и синтез простагландинов плодными оболочками [S. Kiechl et al., 2012]. В околоплодных водах эти процессы находятся в зависимости от активности нитрооксидсинтазы (NO-синтазы) [А.А. Никашина и соавт., 2013]. И.И.Крукиер (2010) обнаружила в околоплодных водах при ПР снижение продукции метаболитов NO на 60%, активности NO-синтазы – на 37%.

Проанализированная информация свидетельствует о том, что нет полной определённости и чётких представлений о роли биорегуляторов в активации сократительной активности миометрия. Отсутствуют сравнительные исследования амниотической жидкости и сыворотки крови рожениц при ПР в зависимости от срока гестации, позволяющие уточнить некоторые звенья их патогенеза.

Все это обусловило исследование в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц с РПП и ПР клеточных биорегуляторов сократительной активности матки для выявления новых молекулярных аспектов развития регулярной родовой деятельности.

В связи с вышеизложенным, **целью нашего исследования** явилась оптимизация критериев диагностики ранних (28 - 33 недели 6 дней) и преждевременных родов (34 - 36 недель 6 дней) с учетом взаимосвязи между содержанием биорегуляторов сократительной деятельности матки околоплодных вод и сыворотки крови.

Поставленная цель позволила сформулировать следующие **задачи**:

1. Изучить клинические аспекты течения беременности при ранних преждевременных и преждевременных родах.
2. Определить в околоплодных водах и сыворотке крови регуляторные компоненты (кахектин, аннексин, СЭФР А, ФЛА₂, NF-κB, NO₃, NO₂, NO-синтаза) сократительной активности матки при ранних преждевременных родах.
3. Установить значение показателей регуляторных компонентов сократительной активности матки (кахектин, аннексин, СЭФР А, ФЛА₂, NF-κB, NO₃, NO₂, NO-синтаза) в околоплодных водах и сыворотке крови при преждевременных родах.
4. Выявить объективные диагностические критерии регуляторных компонентов сократительной активности матки при ранних и преждевременных родах на основании корреляционного, ROC- анализов и метода «Дерева решений».

Научная новизна работы

Впервые выявлены специфические изменения продукции взаимозависимых биорегуляторов в околоплодных водах при ранних преждевременных родах, заключающиеся в наличии двух метаболических путей, обуславливающих преждевременную сократительную активность матки: изменение контроля аннексином фосфолипазы А₂, нарушение баланса кахектина и оксида азота. При преждевре-

менных родах в околоплодных водах имеет место только один путь - отклонения в балансе кахектина, оксида азота и повышение активности фосфолипазы A_2 на фоне более выраженной гипоксии.

Впервые оценены диагностические возможности показателей биорегуляторов сократительной активности матки. В качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови женщин. Разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови рожениц. В случае наличия отклонения от величины предложенного критерия для диагностики преждевременных родов дополнительным критерием служит активность фосфолипазы A_2 .

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о молекулярных механизмах развития ранних преждевременных родов и преждевременных родов. Установлена зависимость субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови (системный уровень) и активности ФЛА $_2$ в околоплодных водах (местный уровень) у женщин с ранними преждевременными родами, что позволяет диагностировать клинические признаки первого периода родов в сомнительных случаях и подтвердить лабораторным методом наличие контрактильной активности матки или ее отсутствие.

Определены диагностические возможности комплекса: кахектин, фосфолипаза A_2 в сыворотке крови рожениц со сроком гестации 34-36 недель 6 дней. Предложены диагностические параметры данных биорегуляторов для диагностики преждевременных родов.

Предложенные информативные биохимические комплексы аннексин, кахектин, оксид азота, фосфолипаза A_2 – при ранних преждевременных родах, и кахектин, оксид азота, фосфолипаза A_2 - при преждевременных родах, служат тео-

ретическим основанием для коррекции метаболических процессов с целью предупреждения преждевременных родов.

В качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови женщин. При его величине выше 18 единиц о.с./мг белка (основного субстрата на мг белка) диагностируют наступление ранних преждевременных родов. Разработан «Способ диагностики ранних преждевременных родов» (заявка № 2016126274 от 29.06.2016).

Разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови. При его величине выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы A₂. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При ранних преждевременных родах в околоплодных водах имеет место модификация двух различных путей сократительной активности матки, обусловленных взаимодействием молекулярно-клеточных биорегуляторов, заключающихся в изменении контроля аннексином фосфолипазы A₂, и соотношений содержания кахектина и оксида азота.

2. Диагностика ранних преждевременных родов может осуществляться на основании выявленной зависимости между активностью p65 NF-kB в сыворотке крови и активностью ФЛА₂ в околоплодных водах. Показатель активности p65 NF-kB является диагностическим критерием наступления ранних преждевременных родов.

3. Ведущим фактором развития контрактильной активности матки при преждевременных родах является нарушение соотношения провоспалительного цитокина кахектина и оксида азота, повышение активности ФЛА₂, на фоне более выраженной гипоксии, в околоплодных водах.

4. При преждевременных родах в сыворотке крови женщин значительно увеличен уровень кахектина, свидетельствующий о наличии более выраженного воспалительного процесса. Сочетание показателей в сыворотке крови кахектина и ФЛА₂ служат диагностическим критерием преждевременных родов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется достаточным объемом выборки и использованием современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на ученом совете и проблемной комиссии ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России, представлены и обсуждены на научных форумах: XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине «Глобальные изменения в заботе о здоровье матери и ребенка: применение на практике достижений доказательной медицины для улучшения качества оказываемой помощи» (г. Москва, 2013 г.), II Всероссийский междисциплинарный образовательный конгресс «Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике» (г. Москва, 2013 г.), XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2014г.). XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2015г.). Положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на VIII общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии- 2015» (г. Сочи, 2015г.).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу родильных отделений МБУЗ «Родильный дом №5 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», родильного отделения и отделения патологии беременных, в учебном процессе симуляционно-аттестационного центра и учебного центра подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Личный вклад автора

Все этапы работы выполнены с участием автора. Диссертант рассмотрел состояние вопроса, провел анализ изучаемой проблемы с использованием современной литературы. Соискатель лично осуществлял ведение рожениц с ранними преждевременными и преждевременными родами, а также их консервативное или оперативное родоразрешение по показаниям. После проведенной статистической обработки, анализа полученных данных, автор обобщил результаты клинико-лабораторных исследований. Текст диссертации также написан лично автором.

Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии

Диссертационная работа выполнялась в рамках утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации государственных заданий часть 2 «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе клинических и доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов (Проведение прикладных научных исследований,

в том числе клинических и доклинических исследований)» с 29.12.2012 г. по 23.10.2015г. по теме: «Использование постгеномных технологий в изучении механизмов развития осложненной гестации».

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 1 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 - в изданиях, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации

Диссертация написана в традиционной форме. Состоит из введения, глав собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений.

Работа представлена на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунками, содержит 35 таблиц, 15 приложений. Библиографический указатель включает 318 источников, из них 147 работ на русском и 171 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность преждевременных родов в структуре невынашивания беременности

Одним из актуальных вопросов акушерства в течение многих лет остаётся проблема преждевременных родов [В.М. Савельева и соавт., 2012; I.A. Buhimschi et al., 2008]. В структуре невынашивания беременности преждевременные роды занимают особое место, так как обуславливают высокую частоту перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Около 75% случаев перинатальной смертности приходится на долю недоношенных новорождённых, в том числе – на долю родившихся до 32 недель беременности [R.L. Goldenberg et al, 2008]. Независимо от проводимых в последние годы усовершенствований, затрагивающих методы диагностики, профилактики и лечения, частота преждевременных родов остаётся неизменной и составляет в развитых странах 5- 7% [З.С. Ходжаева, 2011].

1.2. Классификация ВОЗ

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, к преждевременным родам относят рождение ребёнка с 22-ой по 36-ю неделю 6 дней гестации. По данным статистики преждевременные роды составляют 5-7 % от всех родов, из них 9-10 % детей рождаются до 36 недель 6 дней, до 36 недель – 6 %, основная доля новорожденных приходится на роды до 33 недель – 20,3%.

В рубрике международной классификации болезней МКБ 10 преждевременные роды относят к классу: *XV. 000-099. Беременность, роды и послеродовый*

период, блоку: 060-075. Осложнения родов и родоразрешения, пункту 060. Преждевременные роды

Преждевременные роды

1) Классификация пункта

Рубрика: Международная классификация болезней МКБ-10

Класс: XV. 000-099. Беременность, роды и послеродовый период

Блок: 060-075. Осложнения родов и родоразрешения

Пункт: 060. Преждевременные роды

2) Описание пункта

Начало родов (спонтанное) ранее 37 полных недель беременности.

1.3. Современные представления об этиологии, патогенезе преждевременных родов

Преждевременные роды вызывают осложнения, которые в 50-70% случаев обуславливают перинатальную смертность [В.Е. Радзинский, 2015].

В РФ с 2012г. показатели перинатальной смертности исчисляются со срока 22 недель беременности при массе тела плода новорождённого 500г. и более (при продолжительности беременности 196 дней). При очень ранних преждевременных родах (22-27 недель 6 дней беременности) с массой тела плода 500г. и более продолжительность его жизни в течение первых 168 ч относится к числу пограничных категорий [З.С. Ходжаева, 2013].

По данным Э.М. Джобава и соавт. (2007), чем меньше срок гестации, тем чаще отмечается задержка роста плода у женщин с преждевременными родами. В первые 12 недель гестации формируются все органы и системы плода, это имеет большое значение для нормального развития ребенка, так как в эти сроки эмбрион развивается в высоком темпе.

Известны следующие факторы риска преждевременных родов: возраст женщины - младше 18 лет и старше 35 лет, низкий социально-экономический уровень жизни, курение, неблагоприятные условия труда, употребление наркотиков, высокий паритет родов (более 4), наличие преждевременных родов в анамнезе, конизация шейки матки [В.М. Сидельникова, 2007; Ю.Э. Доброхотова, 2014]. Способствуют развитию преждевременных родов при беременности инфекционный процесс цервика-вагинального тракта, предлежание плаценты, инфекция мочевыделительной системы (даже бессимптомная), многоводие, тяжелая экстрагенитальная патология, в том числе сахарный диабет, гипертермия, хирургические вмешательства при данной беременности, травмы [Н.В. Спиридонова и соавт., 2011; Н.К. Тетруашвили, 2012; Т.В. Марковская, 2015].

Широкое внедрение в практику вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция овуляции, интрацистоплазматические инъекции сперматозоидов, способствует повышению числа случаев многоплодных беременностей, являющихся фактором риска преждевременных родов [J.A. Maloni, 2011]. Недоношенные дети при многоплодной беременности погибают в 5-10 раз чаще, чем при преждевременных родах с одноплодной беременностью [Ю.В. Выхристюк, 2005; F. Lackman et al, 2001]. К неблагоприятным факторам можно отнести увеличение числа мигрантов, составляющих основу для повышения частоты преждевременных родов, и ухудшение экологической обстановки [Г.М. Савельева и соавт., 2012]. Установлена метаболическая связь между групповой принадлежностью по системе АВ0 и частотой невынашивания беременности [О.А. Гусякова, Н.В. Спиридонова, 2012].

Отмечается существенная роль инфекционного фактора в инициации преждевременных родов: невынашивания в анамнезе, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) [П.В. Козлов, 2007; Ф.Р. Гаджиева, 2011; Н.В. Спиридонова и соавт., 2011; М.С. Недосейкина, 2012; G. Kayem, F. Maillard, 2009], а так же важна роль истмиоцервикальной недостаточности, преждевременной отслойки плаценты [В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов, 2006; В.И. Краснопольский и соавт., 2006; Л.Г. Назаренко, Н. Зоркота, 2010; В.Н. Серов,

2013; A.J. Drakeley et al., 2003; A.O. Odibo et al., 2003; J.M. Crane, 2008; D. Hutchens, 2008; M.S. Mancuso, 2010].

Количество преждевременных родов, инициированных преждевременным излитием околоплодных вод варьирует от 31 до 43,6% [О.Н.Беспалова, 2007; Г.М. Савельева и соавт., 2010].

Отхождение околоплодных вод при преждевременных родах до настоящего времени представляет собой неразрешенную акушерскую проблему [В.М.Болотских, 2011]. В литературе отсутствует единое мнение по этому поводу [В.Н. Серов и соавт., 2005; A. Chmurzynska, 2010]. Не отмечалось качественных различий при изучении содержания полисахаридов в плодных оболочках при излитии околоплодных вод преждевременных и своевременных родах [F. Vadillo-Ortega et al., 1996]. Также не были выявлены и структурные изменения плодных оболочек. Такие ученые, как F. Arias (1997), E.R.Newton (1997), G. Kayem, F. Mailard (2009), считают причиной наступления преждевременных родов снижение содержания коллагена в плодных оболочках.

В тоже время тромботические осложнения, внутривенный холестаз и гепатоз беременных играют важную роль в развитии причины данной патологии. Многоводие и многоплодие, приводящие к перерастяжению матки, также относят к причинам преждевременных родов, как и макросомию плода, вызванную эндокринной патологией. С.А. Дворянский, С.Н. Арасланова (2002), L. Dang-Kilduff (2008) придают существенное значение аномалиям развития матки (двурогая, удвоение), а также инфекциям верхних дыхательных путей, хирургическим операциям, перенесенным беременными. Наличие гипертензии, бронхиальной астмы, гипертиреоза, и является ещё одним из факторов, приводящим к преждевременным родам [Л.Г. Назаренко и соавт., 2010; L. Davis, 2005; L.L. Thornburg et al., 2013].

Известно, что прочность и эластичность плодных оболочек обуславливается определёнными видами коллагена. В связи с этим ряд авторов рассматривают патогенез разрыва плодных оболочек действием микробных протеаз, которые раз-

рушают различные типы коллагена [Е.В. Клишо, 2003]. Другие исследователи в этом процессе отводят значительную роль повышению синтеза простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 клетками амниального эпителия, что обуславливает развязывание родовой деятельности. Размножение патогенной микрофлоры в околоплодных водах является одним из факторов накопления в них простагландинов, что ведет за собой накопление фосфолипаз, запускающих синтез простагландинов из фосфолипидов из тканей хориона и амниона [С.А. Сельков и соавт., 2000; A. Steinborn et al., 1996; P. Van Eerden, 2006]. При этом авторы считают, что содержание простагландинов повышается под влиянием цитокинов, которые, как известно, синтезируются в макрофагах, как ответ на бактериальный токсин [Л.И. Дятлова, 2015]. Они же считают правомерным существование и прежнего варианта повышенного синтеза простагландинов, являющегося следствием повреждения амниона и развития асептического воспаления на фоне сосудистых расстройств.

К настоящему времени самой частой причиной этого осложнения гестации считают наличие у беременной инфекции в различных проявлениях; пиелонефрит, хориоамниомит, бактериурия, причём хориоамниомит подтвержден гистологами в 80% случаев [Э.М. Джобава и соавт., 2007; Ю.Э. Доброхотова, 2008]. Несвоевременное излитие околоплодных вод инициирует развитие преждевременного родового акта в 33-57% случаев [В.М. Сидельникова, 2006; F. Arias et al., 1997]. Считают, что инфицирование является ведущим фактором преждевременного разрыва плодных оболочек. Несмотря на это, этиология и патогенез преждевременного излития околоплодных вод изучены недостаточно [П.В. Козлов, 2007; С.А. Major et al., 2003; G. Kayem, F. Maillard et al., 2009; J.C. Pasquier et al., 2009]. В современном акушерстве не существует единого мнения на взаимосвязь контрактальной активности матки и преждевременного излития околоплодных вод [В.М. Сидельникова, 2006; Г.М. Савельева и соавт., 2010; P. Oloffbson et al., 1998].

Ряд авторов утверждает, что вскрытие плодного пузыря вызывает увеличение концентрации простагландинов, которые вызывают начало родового акта [А.В. Сазонов, 2000], а другие исследователи [A. Lopez Bernal et al., 1987] считают, что статистически значимого повышения концентрации простагландинов при

родах с преждевременным излитием околоплодных вод не происходит. Ранее названный автор [А.В. Сазонов, 2000] подчёркивает, что роль простагландинов важна не только в активации сократительной активности матки, но и в её ингибировании. Это достигается за счет блокады в тканях матери и плода синтеза простагландинов.

Особого внимания заслуживают работы, посвящённые изучению влияния биоритмов основных физиологических показателей жизнедеятельности беременных, климатических и хронобиологических факторов на частоту преждевременных родов [И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, 2005]. В летнее время (июль) их отмечено наименьшее число (8,4%), а распределение по сезонам года показало увеличение зимой и снижение осенью [С.А. Дворянский, С.Н. Арасланова, 2002]. Эти исследования доказывают, что невынашивание беременности чаще происходит в холодное время года, в том числе и преждевременные роды. Изложенные выше неблагоприятные факторы, обуславливающие данное осложнение беременности, оказывают отрицательное воздействие в периоды критического развития на органы и системы плода. Установлено нарушение свойственных раннему онтогенезу закономерностей становления регуляторных процессов, изменяющих адаптивные реакции организма после рождения и способствует развитию отсроченных патологических состояний. Из сказанного следует, что в процесс выживания плода в условиях нарушения физиологического течения беременности, необходимо включение адаптационных механизмов, которые должны обеспечить выживание ребёнка, имеют и обратную сторону – формирование ранних изменений некоторых функций организма [Л.Г. Назаренко и соавт., 2012]. Патофизиологическую основу внутриутробного программирования последствий преждевременных родов на развитие хронических заболеваний и продолжительность жизни после рождения составляют условия внутриутробного существования и механизмы адаптации [И.И. Евсюкова, 2011; D. Barker, 2002]. Обеспечить данные процессы для нормального развития плода может только соответствующее состояние материнского организма, который для него является внешней средой, в частности, околоплодные воды.

Развитие преждевременных родов, несомненно, относится к тем факторам, которые нарушают среду обитания плода. Одним из таких вариантов рассматривается вопрос взаимной связи преждевременных родов, преждевременным излитием околоплодных вод и контрактальной активности матки, которая обусловлена содержанием множества биоактивных компонентов в амниотической жидкости. В настоящее время на высказываемую концепцию нет единой точки зрения [Н.К. Тетруашвили и соавт., 1999; A. Biri, 2007; I.A.Buhimschi et al., 2008].

Амниотическая жидкость является той средой организма, которая моментально реагирует на любые патологические процессы, происходящие в организме плода и матери, изменением своего молекулярного состава. Характер патологии нейрокининов определяет глубину и длительность этих сдвигов [С.С.Вуимсчи et al., 1998, 2007] и определяется эффективностью проводимого лечения [В.Е. Радзинский, 1993, 2004].

В настоящее время опубликован ряд монографий, в которых представлен глубокий материал по изучению состава и функций околоплодных вод [В.А.Линде и соавт., 2012]. Химический состав околоплодных вод весьма разнообразен. В них выявлено наличие как низкомолекулярных компонентов, так и макромолекул. С ростом срока гестации происходят значительные изменения состава амниотической жидкости [В.И. Орлов и соавт., 2009; Т.Н.Погорелова и соавт., 2012, 2013; A.Sarandakou, 1992]. При завершении беременности в ней развивается ацидоз, появляется большое количество недоокислённых биологических соединений, гидро- и липоперекисей [В. Bar-Oz, I. Arad, 1996], олигопептидов, пуриновых и пиримидиновых оснований [Т.Н.Погорелова и соавт., 2012; F.A. Bauk et al., 1996].

Стремительный прогресс во многих областях медицины, ряд тонких экспериментально-клинических исследований позволил из бесчисленного множества теорий и предположений о причинах наступления преждевременных родов, установить механизм их развития. Несмотря на диаметрально противоположность мнений, существенный вклад в понимание механизма развёртывания родовой де-

тельности сделан R.E. Garfield (1981). Им показано, что непосредственно перед преждевременными родами, как и своевременными, в миометрии образуются так называемые коммуникационные связи (gap junctions) - участки клеток с низким сопротивлением, через которые проходит биоток между клетками. Несвоевременное появление gap junctions сопровождается началом преждевременных родов. Количество коммуникационных связей в данном случае во много раз больше, чем у женщин с тем же сроком гестации, но без родовой деятельности [В.И. Орлов и соавт., 1991; Garfield et al., 1981, 1982].

Таким образом, наступлению преждевременных родов предшествует не только выраженные морфологические изменения со стороны шейки матки, но и соответствующая перестройка миометрия на уровне отдельных клеток, в результате чего миометрий превращается в своего рода синцитий, способный к генерализованному синхронному сокращению [А.В. Орлов, 2006; P. Mittal, 2010].

Результаты исследований последних лет всё убедительнее подтверждают положение, что в основе преждевременных родов лежат не анатомические, а функциональные изменения [Б.Б. Ерофеев, 2012]. Необходимым условием предупреждения преждевременных родов является глубокое понимание физиологии и патологии в системе «мать-плацента-плод» и создание более благоприятных условий для рождения недоношенного ребёнка [Т.Ю. Пестрикова, 2002; В.М. Сидельникова, 2006; Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, 2009]. Концепции, в которых предпочтение отдавалось одному какому-либо фактору в развязывании преждевременных родов, оказались несостоятельными.

По мнению Challis, Mitchel (1994), Villar (1994) преждевременные роды это результат не одной, а нескольких причин, некоторые или все из которых могут быть в каждом отдельном случае. Важными составляющими комплекса факторов, которые вызывают преждевременные роды, являются изменения синтеза простагландинов, их обмена, во многом зависящего от активности 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы, модификация взаимодействий между простагландинами и глюкокортикоидами, повышенная экспрессия кортикотропин

рилизинг гормона. Большинство из этих факторов усиливают своё действие при наличии инфекционного процесса.

Не вызывает сомнения, что преждевременные роды имеют место у тех женщин, когда у плода наблюдается высокая угроза выживания особенно усиливающаяся по мере нарастания гипоксии [В.И. Орлов и соавт., 2002; В.И.Щербаков и соавт., 2013; A. Chmuzijnska, 2010; L.L. Thornburq et al, 2010]. По данным В.И.Орлова (1990), М.Т. Casey, Р.С. McDonald (1984), что именно неизбежным в связи с ростом потребностей плода в трофике, изменения в гемодинамики матки влекут за собой те многогранные изменения в органе, которые носят неспецифический характер и определяют патогенетическую суть механизма преждевременных родов, как и родов в срок. По их мнению, плод в определённой мере управляет собственной судьбой. Он может поддерживать связь с организмом матери через сигнал, который запускает своевременные роды. Если условия обитания представляют собой угрозу для жизни плода, он может раньше срока подать сигнал к плодовым оболочкам, которые способны продуцировать простагландины. Немаловажное значение имеет тот факт, что плодные оболочки, являясь бессосудистой тканью испытывают в определённый момент потребность в молекулярном кислороде для синтеза простагландинов [Ю.В. Гулькевич и соавт., 1968; С.L. Insausti, 2010].

Дальнейшие исследования позволили установить, что источником кислорода для плодных оболочек является миоглобин околоплодных вод, ввиду непосредственной близости [В.И. Орлов, 1990; G. Vacigalupo et al., 1984].

Общеизвестно, что амниотическая жидкость в конце беременности состоит, в основном, из мочи плода, и проведённый эксперимент [К.Ю. Мелконова, 1992] доказал плодовое происхождение миоглобина, который попадает в околоплодные воды с мочой плода. Механизм появления миоглобина в моче внутриутробного плода и в амниотической жидкости обусловлен редукцией кровотока в скелетных мышцах плода, сопровождающейся повреждением мышечных мембран и выходом миоглобина из миоцитов. Приведённые данные свидетельствуют о роли око-

лоплодных вод в регуляции родовой деятельности. В тоже время, можно полагать, что роль плодового миоглобина в родовозбуждении в определённых условиях снижается. Так, исследования Л.Г. Назаренко и соавт., (2012), А. Chmurzynska (2010) показали, что при дефиците питания плода вследствие неадекватного потребностям развивающегося ребёнка питания матери у него обнаружено малое количество нефронов. Последнее несомненно приводит к нарушению функции почек, а следовательно, и выделению миоглобина.

Однако, полученные результаты клинических наблюдений последних лет позволили ряду авторов прийти к заключению, что «оптимальные» варианты реализации «стратегии выживания любой ценой» - это завершение беременности и наступление преждевременных родов [И.И. Евсюкова, 2011; Л.Г. Назаренко, 2011; D. Barker, 2002; M.S. Surden, 2011]. Данные исследователи подчёркивают значительную роль нарушения при беременности метаболизма углеводного и липидного обмена.

В научной литературе рассматриваются вопросы роли содержащихся в амниотической жидкости ряда биоактивных веществ, участвующих в развитии контрактальной активности матки, хотя в современном акушерстве на высказываемую концепцию нет единой точки зрения [В.Е. Радзинский, 2004; Г.М.Савельева и соавт., 2010, 2011; T. Stallmach et al., 1995; C. S. Buhimschi et al., 1998, 2007; I.A. Buhimschi et al., 2008].

Химический состав околоплодных вод весьма разнообразен и претерпевает ряд больших изменений в процессе беременности (В.И. Орлов и соавт., 2009). Окончание гестации характеризуется нарастанием ацидоза, накоплением большого количества недоокисленных соединений, гидро- и липоперекисей [В.Вар-Оз, I. Arad, 1996], олигопептидов, пуриновых оснований [Н.А. Друккер и соавт., 2012; F.A. Vauk et al., 1996], изменением уровня интерлейкинов, факторов роста [И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова и соавт., 2004, 2011], нейрокининов. Снижаются молекулярные фракции, меняя весь протеомный спектр [В.И. Орлов и соавт., 2009; Т.Н. Погорелова и соавт., 2013; D.K. Tisi et al., 2004]. При этом процессы фермен-

тативной и неферментативной, постсинтетической модификации белков (карбонилирование, амидирование, гликирования) ускоряются [G.T.Tsanqaris et al., 2005, 2006; J.S. Park et al., 2008; E. Vujold et al., 2008; M.I.Hassan et al., 2008; I.A. Buhimschi et al., 2008, 2010]. Наблюдается усиление активности гидролитических ферментов, расщепляющих различные субстраты [В.И. Орлов и соавт., 2009], снижается содержание антиоксидантных соединений [В.А. Бурлев, 1992, 1999, 2010; Л.В. Ванько, 2010]. Вышеизложенные изменения в околоплодных водах свидетельствуют об ухудшении условий существования плода.

Известно, что при преждевременных родах происходят глубокие нарушения метаболических процессов в амниотической жидкости [I.A. Buhimschi et al., 2008]. Такие изменения биохимической ситуации в околоплодных водах указывают на высокую угрозу для жизни плода и вынуждают его заблаговременно покинуть неблагоприятную среду.

Анализ биохимического состава околоплодных вод несет ценную информацию о состоянии плода и позволяет строить прогноз о здоровье новорождённого [В.И. Орлов, Т.Н. Погорелова и соавт., 2005; М.Ф. Логачёв, Т.Ю.Ширяева, 2012]. Становится всё более очевидным исключительная перспективность использования специфических маркёров амниотической жидкости не только для выявления патологии различных органов и систем плода, но и поиск соединений, участвующих в преждевременном развязывании родовой деятельности. При своевременных родах подготовка к инициации родового процесса в рамках ФС МПП должна обеспечиваться единым, как для функциональной подсистемы «мать», так и для подсистемы «плод» физиологическим процессом с тесной интеграцией всех входящих в эти подсистемы компонентов. Относительное снижение кислородного обеспечения всех компонентов ФС МПП, компенсаторное перераспределение кровотока в матке и в организме плода, очевидно, и есть тот единый физиологический механизм, который обеспечивает синхронную подготовку материнского и плодового организмов к началу родов [И. Орлов и соавт., 2002]. Этот вывод касается физиологии. По мнению M.Casey, P.McDonald (1988) на протяжении почти всей беременности децидуальная продукция простагландинов и других биологи-

чески активных веществ блокируется, и на последней, короткой фазе беременности срабатывает механизм снятия этой блокады, способствующий наступлению родов. Сдерживающее влияние на образование простагландинов, которое так успешно сохраняется на большом протяжении беременности, возлагается, главным образом, на паракринный рычаг системы «плод - децидуальная оболочка». Плод управляет паракринным компонентом этой системы через взаимодействие плодных оболочек и амниотической жидкости с децидуальной оболочкой. Так представляется цепная реакция, реализующая готовность обоих организмов к родам.

Однако биохимические особенности продукции компонентов, участвующих в родовозбуждении в настоящее время продолжают изучаться. Современные представления о роли цитокинов в преждевременном прерывании беременности опубликованы в работах Н.К. Тетруашвили (2000), Н.Н. Володина (2001), А.С.Симбирцевой (2005). Эти данные свидетельствуют о стремительном росте в амниотической жидкости активности фосфолипазы A_2 , содержания арахидоновой кислоты и простагландинов, роль которых в активации контрактальной активности матки является основной [Ф. Рибони, 2013].

Оксид азота, обнаруженный среди других соединений, биоактивных компонентов амниотической жидкости, имеет важное значение, оказывая влияние на интенсивность синтеза простагландинов плодными оболочками и выработку интерлейкинов [Н.С. Champion, 2003; S.P. Cary, 2006; X.Ye, 2008; K. Chwalisz, 2009; R. Rafikov, 2011]. Эти процессы в околоплодных водах находятся в прямой зависимости от интенсивности синтеза оксида азота и активности NO-синтазы [Е.Б. Меньшикова, 2000, 2008; А.П. Арзамасцев, 2003; M. Brunori, 2004; D.S.Boeldt, 2011]. Характер изменения названных биохимических процессов приводит к осложнениям беременности и родов в виде фетоплацентарной недостаточности, слабости родовых сил, преждевременных родов [Л. Е. Мурашко и соавт., 2004; Л.В. Посисеева и соавт., 2004; И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, 2006, 2008, 2009; И.В. Козлов, 2007; А.Е. Sand et al., 2002; K. Chwalisz, 2009;].

Изучение в околоплодных водах ангиогенных факторов имеет большую диагностическую ценность. По данным результатов исследований И.И. Крукиер, Т.Н. Погореловой (2005), А.В. Волошиной (2010) уровень ТФР- β при преждевременных родах в околоплодных водах повышен в 2,2 раза по сравнению с родами в срок [И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова, 2005; А.В. Волошина, 2010]. ТФР- β имеет важное значение для обеспечения благоприятных условий для роста и развития плода. Такой ангиогенный фактор как СЭФР-А помимо участия в росте сосудов, регулирует объём околоплодных вод [E. Chang et al., 2015] и повышение его уровня влечет за собой многоводие. И.И. Крукиер (2003, 2009) обнаружила в околоплодных водах при преждевременных родах снижение продукции метаболитов NO на 60%, активности NO-синтазы – на 37% и повышение уровня основного вазоконстриктора (эндотелина –1).

Следующий этап в изучении сократительной деятельности матки при преждевременных родах связан с исследованием гуморальных компонентов [А.А. Михельсон, 2008, 2009]. В этих работах выясняется, что околоплодные воды оказывают ингибирующее влияние на сократительную активность матки [С.В. Братухина, 1997; А.А. Осокина, 1998; Н.Н. Володин, 2001; А.И. Арчаков, 2004].

В имеющейся современной литературе отмечается описание изучения состава околоплодных вод с использованием двухмерного электрофореза, масс-спектрометрии и биоинформатики позволило установить маркёры прогноза преждевременных родов. Одним из таких клеточных биорегуляторов, не связанный с присутствием инфекционного агента, является СД 163 [I. Vogel et al, 2005; M.F. Bari, 2014], а в случае преждевременных родов, сочетающихся с внутриамниотической инфекцией, маркёром её оказался белок - нейтрофильный дефензин -1 [В.Н. Кокряков, 2006]. Преждевременный разрыв плодных оболочек сопровождается большим содержанием ХГЧ в околоплодных водах, поэтому его относят к маркёрам данной патологии [L.A. Buhimschi et al., 2008; G. Kayem, F. Millard, 2009; S.L. Buchanan, 2010]. Важно подчеркнуть, что плазма и околоплодные воды отличаются

по протеомному составу, это обусловлено различием функций этих двух биологических жидкостей [J. Chan-Kyunq et al., 2007].

Японские учёные Н. Matsuzaki (2004) и Н. Kobayaschi (2011) обнаружили в околоплодных водах беременных с преждевременными родами белок бикунин. У данных рожениц отсутствовал хориоамнионит или кровотечение. Функция этого белка заключается в блокировании системы цитокинов и поглощении кальция клетками миометрия [К.А. Delaria, 1997; E. Fries, 2000; А.М. Hettinger, 2001; А.Касцмарczyk, 2005]. Это препятствует преждевременному созреванию шейки матки и снижает контрактильную активность матки, таким образом подавляя ключевые патогенетические механизмы преждевременных родов [К. Kanayama et al., 1995; E.L. Maradny et al., 1996; I.A. Buhimschi et al., 2008; J.C. Pasquier et al., 2009].

Исследованиями учёных разных лет установлено, что увеличение продукции цитокинов (основных веществ родовозбуждения) блокируется бикунинном. В связи с чем уровень данного белка рассматривают как степень стабильности гестационного процесса и, напротив, фактором преждевременных родов [R.L. Romero et al., 1989, 1990]. Этот феномен в настоящее время ряд авторов рассматривает как общий для спонтанной родовой деятельности, независимо от срока гестации и причин её возникновения [С.А. Сельков и соавт., 2000, 2003; П.В. Козлов, 2007; A. Steinborn et al., 1996].

В последние годы в публикациях активно обсуждаются механизмы патогенетического и физиологического участия цитокинов в регуляции гестации и родового акта. Считают, что связь между наступлением родов и усилением продукции цитокинов обусловлена также их синтезом в плаценте. Наиболее часто в случае преждевременного развития родовой деятельности приоритет отдают провоспалительным цитокинам: интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), интерлейкин-6 [А.Е.Коваленко, 2013; D.G. Grenache, 2004], фактор некроза опухоли α (ФНО α) [В.М. Болотских, 2012; G. Hebisch et al., 2001; W. Gogarten., 2003; M. Lonergan, 2003; J. Heelan et al., 2004; R. Menon, 2006; M. Lappas, 2006; G.Kayem, F. Millard, 2009].

При преждевременных родах в амниотической жидкости изучалось содержание отдельных цитокинов. Эти исследования выполнены также в различных тканях последа: плаценте, плодных и децидуальной оболочках, причём полученные результаты неоднозначны в отношении главенствующей роли того или иного объекта [Павлов и соавт., 2006; М.А. Левкович, 2008; Г.М. Савельева и соавт., 2010; N. Lahm et al., 1993; O.V. T. Stallmach et al., 1995]. В научном акушерском сообществе доминирует мнение, что к сокращению матки приводит ряд последовательных реакций, который запускают цитокины фетоплацентарного комплекса [Э.К. Айламазян, 2004]. Установлена роль возрастающего уровня цитокинов в стимулировании продукции простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, они непосредственные индукторы и регуляторы сократительной активности матки [M.D. Mitchell, 1990; W. Gibb, 1998].

Наряду с исследованием амниотической жидкости и плаценты биологически активные вещества были изучены рядом авторов и в сыворотке крови женщин с преждевременными родами. Выявлено изменение метаболической взаимосвязи между рядом факторов: ТФР- β , ИЛ-1 β , ЭФР и нитрооксидсинтазой, которая катализирует реакцию образования мощного миорелаксанта (NO) из L-аргинина [С.В. Хлыбова, 2007; J. Leiper, 2011]. Мощный вазоконстриктор - эндотелин -1, подвержен влиянию ТФР- β , запуская по средствам активации ряда ферментов синтез простагландинов E_2 [О.А. Гомазков, 2001; А.В. Орлов, 2006; В.А.Товстановская, 2012].

Таким образом, в регуляции сократительной деятельности матки участие интерлейкинов и других утеротоников определяется активацией ими ферментов синтеза простагландинов [В.В. Авруцкая, 2008].

Проанализированная обширная информация свидетельствует о том, что нет полной определённости во влиянии тех или иных факторов в механизмах регуляции родового акта, нет чётких представлений о влиянии тканевых биорегуляторов сократительной активности миометрия [Н.Д. Гаспарян, 2003]. Известно, что за инициацию сократительной активности матки отвечают многоуровневые и мно-

гофакторные процессы, которые также ответственны и за её развитие и течение [И.В. Ковалев, 2004]. Повреждение выявленных взаимосвязей приведет к дисбалансу соединений, отвечающих за блокирование синтеза простагландинов и поступление ионов кальция в клетки миометрия и приведет к преждевременному созреванию шейки матки [А.У. Зиганшин, 2003].

Исследователи пришли к выводу, что преждевременные роды вызываются не только инфекционными агентами, но и другими различными факторами [Ю.Э.Доброхотова, 2005; В.М. Сидельникова и соавт., 2007; А.В. Волошина, 2010; В.А. Линде и соавт., 2012; Н.А. Друккер и соавт., 2012; Т.Н. Погорелова и соавт., 2013; S. Roberts, K.Y. Lain, 2016].

Резюмируя вышеизложенные научные данные, можно заключить, что на современном этапе развития акушерской науки на первый план выходят вопросы разработки методов диагностики и прогнозирования угрозы преждевременного прерывания беременности, и в частности, преждевременных родов. Исследования, проведённые R. Goldenberg (2002), показали наступление преждевременных родов только у 20% женщин с подозрением на угрозу преждевременных родов рожали преждевременно. В связи с изложенным возник вопрос о необходимости назначения токолитической и стероидной терапии, госпитализации беременных, предъявляющих жалобы на боли внизу живота и имеющие сомнительные данные объективного обследования [А.А. Балущкина, 2009]. Однако следует отметить, что клинические симптомы укорочения шейки матки, выявленные с помощью цервикометрии могут явиться поздним маркером угрожающих явлений прерывания беременности, когда назначенная терапия может не дать эффекта [Г.М. Савельева и соавт., 2010, 2011].

Поскольку индикатором сокращения гладкомышечных клеток миометрия является интенсивность изменения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, можно полагать, что известные соединения NO и ФНО $_{\alpha}$, контролирующие этот процесс, могут быть показателями накопления в клетках миометрия ионов кальция [А.В.Малкоч, 2000; Х.М. Марков, 2005]. Высокий уровень Ca^{2+} усиливает актива-

цию фосфолипазы A_2 , обеспечивающей повышенную выработку простагландинов, инициирующих сократительную активность матки. В тоже время функция фосфолипазы A_2 находится под контролем ещё нескольких факторов. Прежде всего это белок липокортин, который, напротив, ингибирует ФЛА $_2$, а роль ещё одного белка - бикунина заключается в ингибировании действия ФНО $_{\alpha}$, который контролирует активность ядерного фактора NF-kB [H.S.Jung, 2005; J.C.Condon, 2006;]. Последний определяет синтез значительного числа полипептидов и белков, участвующих в регуляции сократительной деятельности миометрия, в частности ТФР $_{\beta}$ [V.C. Allport, 2001; J.A. Loudon, 2003; M. Aban, 2004; A. Kumar, 2004; M. Cramer, 2005; C.T. Taylor. 2009; Y.Y. Wang. 2009; F.Antunes, 2009]. Последний обеспечивает контроль за активностью аргиназы, реализующей продукцию пролина - исходного субстрата коллагена. В данных условиях ФНО $_{\alpha}$ индуцирует коллагеназу, осуществляющую деградацию этого белка, что должно обеспечивать сбалансированность метаболизма соединительной ткани и ассоциированного с ним прочность плодных оболочек.

Наши рассуждения строятся на выборе научного поиска, направленного на выявление инициаторов ценной метаболической реакции, реализующей преждевременные роды. Анализ полученных результатов, очевидно, позволит выделить конкретные маркёры данной патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем исследований

Работа выполнялась в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения России, где было обследовано 134 женщины, поступивших в родильное отделение в первом периоде родов с 2012г. по 2014г. Обследованные пациенты подписали добровольное информированное согласие для исследований и проведения лечения. Локальный этический комитет одобрил объем всех выполненных работ.

Лабораторные исследования выполнялись в лабораториях отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии (рук. отд. д.б.н., проф. Погорелова Т.Н.).

Критерием включения служили наличие 1 периода родов и срок гестации 28-40 недель.

На основании срока родов были сформированы группы. I группа (45 рожениц) – ранние преждевременные роды (28-33 недели 6 дней), II группа (42 роженицы) – преждевременные роды (34-36 недель 6 дней). Контрольная группа представлена 47-ю роженицами со своевременными родами. Ранние преждевременные роды (28-33 недели 6 дней) и преждевременные роды (34-36 недель 6 дней) представляют большой клинический интерес, так как масса новорожденных в данные сроки гестации составляет более 1000г., исход родов для плода и постнатальный прогноз более благоприятны, чем при очень ранних преждевременных родах, когда новорожденные являются глубоко недоношенными, имеют экстремально низкую массу тела (до 1000г.), выраженную незрелость легких и крайне неблагоприятный прогноз, что обусловило выбор данных групп пациенток. В данном исследовании использовали следующие критерии исключения: возраст менее 18 лет,

срок гестации менее 28 недель, многоплодная беременность, ВПР плода, преэклампсия тяжелой степени, сахарный диабет и тяжелая соматическая патология.

При включении женщин в выборку не имели решающей роли: профессиональный, социальный и психологический статус.

Выбранные клинические группы сопоставимы по количеству. Необходимое число наблюдений рассчитано методами «Общей теории статистики» [А.Я.Боярский, Г.Л. Громыко, 1985]. В диссертационной работе объем выборки соответствует диапазону: доверительный интервал вероятности 0,95, расчет точности статистических показателей - 0,05.

2.2. Общая характеристика методов исследования

2.2.1. Клиническое обследование пациенток

Сбор анамнеза

При сборе анамнеза обращалось внимание на жалобы пациенток, данные о перенесённых заболеваниях в детском и зрелом возрасте, сведения о семейных и наследственных заболеваниях. Выявлялась генитальная и экстрагенитальная патология, собирались данные о проведенных оперативных вмешательствах, гемотрансфузиях, лечебно-диагностических манипуляциях, собиралась информация о наличии аллергии.

Оценка менструальной функции проводилась по возрасту наступления менархе, периоду становления менструальной функции, регулярности менструаций, их длительности, обильности и болезненности. Обращалось внимание на инфекционный статус пациенток до наступления и в течение всей беременности.

При изучении репродуктивной функции обследуемых женщин обращалось внимание на количество и исходы предыдущих беременностей, наличие осложнений, бесплодие в анамнезе и способы его лечения. Особенно тщательно собирали информацию об особенностях течения данной беременности, наличии различных осложнений первой и второй половины гестации.

Объективное обследование

В ходе диссертационной работы применялись традиционные методы обследования беременных женщин в виде общего осмотра, бимануального исследования, наружного акушерского обследования. Измеряли высоту стояния дна матки, величину окружности живота и размеров таза, проводили контроль массы тела, показателей артериального давления на правой и левой руках, мониторировали сердцебиение плода.

Во время проведения общего осмотра уделялось внимание характеру телосложения, отмечалось состояние волос, ногтей, кожи, и степени ее оволосения. Уделяли внимание особенностям отложения жировой ткани и ее развитию, контролировали состояние послеоперационных рубцов. В обязательном порядке осматривались молочные железы с целью определения отделяемого.

Проводили осмотр шейки матки в зеркалах. Во время осмотра отмечали наличие тех или иных патологических процессов: эндоцервицита, эрозии, рубцовой деформации. Придавали значение характеру выделений из половых путей.

Используя данные даты последней менструации с учетом характера менструального цикла, даты первого посещения женской консультации и первого шевеления плода устанавливали срок беременности. Уточнение сроков гестации проводили с помощью ультразвукового исследования на ранних сроках беременности после измерения размеров эмбриона.

У женщин в группе контроля при доношенной беременности определяли «зрелость» шейки матки по шкале Е.Н. Bishop, в модификации Е.А. Чернухи (1982) (таблица 1). Используя эту методику, проводили определение длины и консистенции шейки матки, проходимость цервикального канала. Оценивали расположение последней по ее отношению к крестцу. Оценка каждого признака была от 0 до 3 баллов. Шейка матки считалась «зрелой» при наличии 9-13 баллов, «недостаточно зрелой» при наличии 6-8 баллов, а при 0-5 баллах шейка матки считалась «незрелой».

Таблица 1

Оценка степени зрелости шейки матки (Е.Н. Bishop)

| Характеристика | Оценка степени зрелости в баллах | | | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|------------|---------|-------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Дилатация цервикального канала, см | 0 | 1-2 | 3-4 | 5-6 |
| Степень сглаженности шейки матки, % | 0-30 | 40-60 | 60-70 | 80 |
| Расположение предлежащей части плода* | -3 | -2 | -1,0 | + 1+2 |
| Состояние консистенции шейки матки | плотная | размягчена | мягкая | - |
| Расположение шейки матки (по отношению к оси таза) | кзади | срединное | кпереди | - |

Примечание: * - местонахождение предлежащей части плода (головки): -3 — головка над входом в малый таз; -2 — головка прижата ко входу в малый таз; -1 — головка малым сегментом во входе в таз; 0 — головка большим сегментом во входе в таз; +1 — головка в широкой части полости малого таза; +2 — головка в узкой части полости малого таза.

Диагноз преждевременных родов уточнялся с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки и дилатацией внутреннего зева.

Новорожденные оценивались по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах жизни. Используя эту методику, проводили оценку дыхания, частоты сердечных сокращений, окраски кожных покровов, состояния мышечного тонуса и рефлекторной возбудимости новорожденного. Оценка каждого признака была от 0 до 2-х баллов (таблица 2).

Критерии оценки новорождённого по В. Апгар

| | 0 баллов | 1 балл | 2 балла |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Окраска кожного покрова | Генерализованная бледность или генерализованный цианоз | Розовая окраска тела и синюшная окраска конечностей (акроцианоз) | Розовая окраска всего тела и конечностей |
| Частота сердечных сокращений | Отсутствует | <100 | >100 |
| Рефлекторная возбудимость | Не реагирует | Реакция слабо выражена (grimаса, движение) | Реакция в виде движения, кашля, чихания, громкого крика |
| Мышечный тонус | Отсутствует, конечности свисают | Снижен, некоторое сгибание конечностей | Выражены активные движения |
| Дыхание | Отсутствует | Нерегулярное, крик слабый (гиповентиляция) | Нормальное, крик громкий |

Сумма баллов 8 и более через 1 минуту рождения - отсутствие асфиксии новорожденного; 4-7 баллов – легкая и умеренная асфикция; 1 – 3 балла - тяжелая асфиксия [А.Г. Антонов, Д.Н. Дегтярев, 2010].

Клинико-лабораторное обследование

Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с действующим приказом Минздрава России от 12.11.2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».. При обследовании женщин были использованы общелабораторные методы исследования, включающие анализы крови (общеклинический, биохимический, определение свертываемости по Сухареву), общеклинический анализ мочи, микроскопия выделений из влагалища и цервикального канала.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование

Ультразвуковое исследование было проведено у всех рожениц: оценка фето-плацентарного комплекса с доплерометрическим исследованием кровотока, определялось количество околоплодных вод, проводилась ультразвуковая плацентография. Исследование проводили при помощи ультразвуковых аппаратов, имеющих функцию цветного доплеровского картирования. Применялся следующий диапазон частот - 3,5 – 6,5 МГц, исходящий из конвексного электронного датчика (Aloka 1400, TOSHIBA (Eссoсee) SSA-340A (Япония).

При ультразвуковом исследовании проводилась оценка положения и предлежания плода, соответствия размеров плода сроку аменореи, наличия задержки роста или крупного плода. Для этого использовали следующие показатели фетометрии: окружность головы, бипариетальный ее размер, окружность живота, длина бедра. Ультразвуковая плацентография определяла степень зрелости плаценты, ее толщину и локализацию по P. Grannum. Всегда была учтена морфологическая латерализация плаценты по отношению к сагиттальной плоскости матки.

Метод измерения «свободного кармана» использовали при оценке количества околоплодных вод. Согласно этому методу проводится измерение вертикального размера свободного участка околоплодных вод.

В ходе доплерометрического исследования производился автоматический расчет систоло-диастолического отношения (S/D), определяемого по общепринятой методике в среднемозговой артерии и сосудах пуповины, с использованием пульсационного индекса и индекса резистентности.

Интенсивность кровотока в пуповинной артерии определялась в её средней части. Кровоток в средней мозговой артерии исследовался в бета-режиме [А.Н. Стрижаков и соавт., 2002].

В процессе родов проводилось кардиотокографическое исследование на фетальных мониторах «Oxford» (Англия).

Диагноз преждевременных родов уточнялся с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки и дилатацией внутреннего зева трансваги-

нальным датчиком с частотой - 5 MHz (Aloka 1400, TOSHIBA (Eccosce) SSA-340A (Япония).

2.2.2. Лабораторные методы

Общепринятые лабораторные методы (RW, ВИЧ, HBS, TOXO, Rubella, клинические и биохимические анализы) роженицы были представлены в обменной карте, из которой следует, что всем женщинам был выполнен стандарт обследования в течении беременности, предусмотренный приказом Минздрава России от 12.11.2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Нами изучались амниотическая жидкость и сыворотка крови, полученные у рожениц в первом периоде родов. Пациентки с ранними преждевременными и преждевременными родами находились в латентной или активной фазе раскрытия шейки матки. Роженицы контрольной группы со своевременными родами находились в активной фазе раскрытия шейки матки.

Для исследования изучаемых биорегуляторов, околоплодные воды, взятые стерильным гибким мочевым катетером, заведенным за внутренний зев шейки матки (во избежание попадания в околоплодные воды цервикальной и вагинальной слизи) в 1-ом периоде родов отбирали в количестве 2 мл в сухую стерильную вакуумную пробирку и центрифугировали при 1500 оборотов в минуту в течении 10 минут. Отделившуюся амниотическую жидкость аликвотами по 200 мкл разливали в пробирки типа Эппендорф и хранили до проведения исследования в холодильнике при температуре -20°C . При необходимости хранения сыворотки более 1 месяца пробирки помещали в холодильник при -80°C . При экстренном оперативном родоразрешении получение образцов амниотической жидкости проводили в асептических условиях методом амниоцентеза инъекционной иглой в

шприц объемом 2мл. Полученную жидкость переливали в сухую стерильную вакуумную пробирку.

В околоплодных водах и сыворотке крови определяли уровень СЭФР А, кахектина, аннексина (липокортин) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА= ELISA), в качестве индикаторного фермента использовалась пероксидаза хрена. Реакция выполнена согласно инструкциям фирмы-изготовителя. Количественную оценку СЭФР А, кахектина, аннексина (липокортин) проводили с использованием тест-систем фирмы Beckman Coulter (США), ДРГ Интернешнл Инк. (США), Bender Medsystems (Австрия).

С целью определения реакций в иммунологических исследованиях применяли многофункциональный программируемый счетчик с компьютером и программным обеспечением Multilabel Counter Victor – 2 1420 (Финляндия), иммуноферментном анализаторе TECAN SUNRISE (Австрия), автоматическом анализаторе Immulite 2000 xp (Германия).

Количественная оценка результатов проводилась методом построения калибровочной кривой, где отражалась зависимость концентрации исследуемого analyта от оптической плотности (ОП). Полученные результаты измеряли в пг/мл, о.с./мг белка.

Определение активности нитроксидсинтазы

Увеличение содержания оксида азота - NO (определяемое уровнем и количеством его метаболитов из L-аргинина в присутствии NADPH) позволили измерить активность нитроксидсинтазы (КФ 1.14.13.39) (J.L. Di Julio, N.M. Gude, 1994).

Осуществлялось определение нитроксидсинтазы следующим образом. В 0,5 мл опытных проб, добавлялось 0,5 мл 0,1М раствора L-аргинина и, приготовленных на 0,2 М фосфатном буфере (рН 7,4), 0,1мл 0,05 М раствора NADPH. Все ин-

кубировали в течение 30 минут при 37 градусной температуре. Останавливали реакцию с помощью добавления 0,5 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Осаждающие реактивы (ТХУ 10%) были добавлены во все контрольные пробы, содержащие все вышеперечисленные компоненты. Выполнялось центрифугирование всех проб в течение 10 минут при 3000 оборотах /минуту.

Из контрольных и опытных проб было отобрано по 1мл центрифугата. Азотистокислый натрий, содержащий в мл-1 мкг NO, использовался в качестве стандартной пробы. Добавив в каждую пробу 1 мл 10% раствора реактива Грисса, проводили колориметрирование на спектрофотометре Varian «Cary-50» (США), длина волны составила 520 нм. Активность NO-синтазы выражалась в мкмоль/л.

Расчет проведен по следующей формуле:

$$\frac{(E_0 - E_k) \times 1000}{(E_{ст} \times 30)}, \quad (1)$$

где: $E_{ст}$ - экстинкция стандартной пробы, E_k - экстинкция контрольной пробы, E_0 - экстинкция опытной пробы, 1000- расчет на литр исследуемого материала, 30- молекулярная масса NO.

Определение метаболитов оксида азота

С помощью классической реакции Грисса проводилось определение эндогенного содержания метаболитов оксида азота (NO_2^- , NO_3^-), которые в литературе обозначаются NO_x [Н.П. Дмитриенко и соавт., 1998].

Колориметрическим методом, который основан на ферментативной конверсии нитратов в нитриты нитратредуктазой, идущая с участием оксида азота, определяли уровень NO в сыворотке крови пациенток. Использовали наборы фирм R&D (США). С помощью инструкции к набору готовили растворы реактивов.

Для этого предварительно разводили буфером сыворотку крови в два раза. Определение проводилось в две стадии.

На первой стадии была определена концентрация эндогенных нитритов. По соответствующим лункам планшета было внесено 50 мкл стандартных растворов с заранее известной концентрацией нитритов или исследуемых проб. Реакционный буфер вносился во все лунки планшета по 50 мкл. Было внесено в каждую лунку по 50 мкл реагента Грисса 1, потом во все лунки вносилось по 50 мкл реагента Грисса 2. Все инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут.

С помощью фотометра Stat Fax 100 (США) (длина волны 540 нм) была определена оптическая плотность каждой лунки. Затем в исследуемых образцах рассчитали концентрацию эндогенных нитритов в мкмоль/л.

На второй стадии проводили определение концентрации общих нитритов с помощью нитратредуктазной реакции. Для достижения этой цели в лунки планшета внесли 50 мкл стандартных растворов с заранее известной концентрацией нитратов или исследуемых проб. В каждую лунку было внесено 25 мкл раствора NADH. Затем вносились по 25 мкл раствора нитратредуктазы в те же лунки. Перемешали, накрыли планшет пленкой. В термостате при температуре 37 С инкубировали планшет. По 50 мкл реагента Грисса 1 приливали во все лунки. В каждую лунку внесли по 50 мкл реагента Грисса 2. Все инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. С помощью фотометра Stat Fax 100 (США) (длина волны 540 нм) была определена оптическая плотность каждой лунки. Концентрация общих нитритов в исследуемых образцах рассчитывали в мкмоль/л.

Разность общего и эндогенного нитрита в каждой пробе дала уровень нитратов. Полученный результат умножался на фактор разведения (2) и регистрировался в мкмоль/л.

Определение активности субъединицы р65 транскрипционного фактора NF-кВ

В околоплодных водах с помощью иммуноферментного набора фирмы «Couman Chemical» (США) производили оценку активности субъединицы р65 ядерного фактора NF-кВ.

Определение суммарных антител к аннексину V

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа наборами фирмы ORGENTEC Diagnostica (Германия) определялся уровень суммарных антител к аннексину V. Рабочий и промывочный буферы готовили согласно инструкции к набору. Перед проведением анализа исследуемые сыворотки разводили рабочим буфером в соотношении 1:100.

В каждую лунку планшета, покрытую аннексином V человека, внесли 100 мкл разведенных образцов или 100 мкл калибровочных проб. Планшет накрыли пленкой и в течение 30 минут при комнатной температуре инкубировали.

После окончания инкубации лунки планшета на промывочном устройстве (микропланшет ELISA WASHER HUMAN (USA)) были три раза промыты промывочным буфером. Затем в каждую лунку вносили 100 мкл конъюгата поликлональных кроличьих антител с пероксидазой хрена. В течение 15 минут планшет инкубировали при комнатной температуре.

Планшет промывали промывочным буфером три раза как уже описывалось выше. После внесения во все лунки планшета 100 мкл раствора субстрата в течение 15 минут инкубировали последний при комнатной температуре. Цветную реакцию остановили добавлением в каждую лунку 100 мкл стоп - реагента.

На фотометре MULTILABEL COUNTER 1420 (Финляндия) при 450 нм проводилось измерение оптической плотности и подсчет результатов. Численные зна-

чения концентраций антител к аннексину V в стандартных растворах вводили в компьютерное обеспечение приборов, в результате чего получали значения концентрации антител к аннексину V в опытных пробах в U/ml.

Определение уровня кахектина

Определение уровня кахектина, часто именуемого в литературе как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), в околоплодных водах и сыворотке крови проводили с помощью наборов фирмы BIOSOURCE (USA) методом иммуноферментного анализа.

К каждому набору прилагалась инструкция, согласно ей готовили промывочный буфер, раствор стандарта стрептавидин-пероксидазного конъюгата. В специальные лунки планшета, которые покрыли поликлональными антителами к кахектину человека, внесли 50 мкл инкубационного буфера. В лунку-бланк для разведения стандартов внесли 100 мкл раствора, а в лунки, предназначенные для создания стандартной кривой, внесли приготовленные стандартные пробы - 100 мкл, в оставшиеся лунки – 100 мкл исследуемых проб. Накрыли планшет пленкой и в течение двух часов инкубировали при комнатной температуре.

После окончания инкубации лунки планшета были промыты четыре раза промывочным буфером с помощью промывочного устройства для микропланшетов ELISA WASHER HUMAN (USA). В последующем, 100 мкл раствора биотинилированных антител к кахектину человека внесли во все лунки. Данный планшет в течение 1 часа инкубировали при комнатной температуре. Четыре раза промывочным буфером промывали планшет как было уже описано ранее.

После внесения во все лунки планшета 100 мкл раствора субстрата в течение 30 минут инкубировали последний при комнатной температуре. Цветную реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 100 мкл стоп - реагента.

На фотометре MULTILABEL COUNTER 1420 (Финляндия) при 450 нм проводилось измерение оптической плотности и обсчет результатов. Численные значения концентраций кахектина в стандартных растворах вводили в компьютерное обеспечение приборов, в результате чего получали значения концентрации кахектина в опытных пробах в пг/мл.

Определение активности секреторной фосфолипазы A_2

Активность фосфолипазы A_2 (SPLA₂) в сыворотке крови и околоплодных водах определяли иммуноферментным методом наборами фирмы Couman Chemical Company (USA).

2.3. Статистическая обработка данных. Математические методы анализа данных

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью лицензионных пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5 и EXCEL 2010, SPSS 24.0, MedCalc 15.8, Deductor Studio Academic 5.3.088.

Многие биологические характеристики распределены не по нормальному закону, поэтому наиболее употребительными описательными статистиками в медицинской науке следует считать медиану и размах или интерквартильную широту [Т. А. Ланг, М. Сесик, 2011]. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы, с определением 25 % и 75 % процентилей. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий, критерий хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый.

Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции (r) и вычислялась его средняя ошибка. Расчет относительного риска различных факторов проводился с определением 95%-го доверительного интервала.

Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) – площадью, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а так же уровню чувствительности и специфичности. 100% чувствительность и специфичность характерны для идеальной модели [Н.А. Паклин, 2006].

ROC-кривая используется для демонстрации зависимости количества «неверно» отрицательных от количества «верно» положительных верифицированных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются ложноотрицательным, вторые - истинноположительным множеством. При этом считается, что у исследователя есть в наличии параметр, варьируя которым, он получит разбиение на два класса. Этот параметр именуют порогом или точкой отсечения (cut-off value). Данный фактор будет определять различные величины ошибок I и II рода. Анализ составленных таблиц специфичности и чувствительности, способствовал установлению точки разделения (cutoff frequency) параметров.

Для использования метода сравнения ROC-кривых необходимо оценить площадь под кривыми. В теории она может изменяться от 0 до 1.0, но так как модель всегда должна характеризоваться расположением кривой, выше уровня «+» диагонали, тогда используют изменения от 0,5 («бесполезный» классификатор) до 1.0 («идеальная модель»). Такую оценку можно получить только вычислением площади под полученным многогранником. В современной литературе можно увидеть следующую экспертную шкалу для значений площади под кривой. По ней можно говорить о качестве модели, продемонстрированной в таблице 3.

Шкала оценки качества модели

| Размеры площади под кривой | Качество модели |
|----------------------------|----------------------|
| 0.5-0.6 | неудовлетворительное |
| 0.6-0.7 | среднее |
| 0.7-0.8 | хорошее |
| 0.8-0.9 | очень хорошее |
| 0.9-1.0 | отличное |

В работе использовался метод “Деревья решений”. Этот метод успешно применяется для решения практических задач в медицине, где высока цена ошибки, для диагностики различных заболеваний и минимизирует риск недостоверных решений [С.А. Айвазян, 2001].

Деревья решений – это способ представления правил в иерархической, последовательной структуре, где каждому объекту соответствует единственный узел, дающий решение. Под правилом понимается логическая конструкция, представленная в виде if A then B [А.И. Поворознюк, 2007; R. Olivas, 2007].

На сегодняшний день существует значительное число алгоритмов, реализующих деревья решений CART, QUEST, C4.5, NewId, ITrule, CHAID, CN2 и т.д. Узел CHAID генерирует деревья решений, используя статистику хи-квадрат для определения оптимальных расщеплений. В отличие от узлов дерева CART и QUEST, CHAID может генерировать не только бинарные деревья, то есть у некоторых расщеплений может быть больше двух ветвей [S. Murthy, 1998].

Мы использовали исчерпывающий CHAID - это модификация метода CHAID, при котором продельвается более тщательная работа по изучению всех возможных расщеплений для каждого предиктора.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика возрастного состава, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

Возраст обследованных пациенток

Анализ клинических данных показал, что возрастной диапазон женщин в клинических группах составил 19 лет - 42 года. Распределение женщин по возрасту продемонстрировано в таблице 4.

Таблица 4

Возрастной состав беременных обследованных групп

| Возраст беременных, лет | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| 19 | 0 | 0 | 0,344 | 1 | 2,38 | 1,00 | 0,651 | 1 | 2,13 |
| 20-24 | 4 | 8,89 | 0,322 | 3 | 7,14 | 0,063 | 0,708 | 10 | 21,28 |
| 25-29 | 7 | 15,56 | 0,081 | 19 | 45,24 | 0,287 | 0,021 | 21 | 44,68 |
| 30-39 | 27 | 60 | 0,019 | 18 | 42,86 | 0,669 | 0,029 | 15 | 31,91 |
| > 40 | 7 | 15,56 | 0,081 | 1 | 2,38 | 1,00 | 0,026 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Подавляющее количество женщин в I группе имели возраст старше 30 лет (30-39 лет – 60%) (p₁=0,019).

Что касается особенностей возрастного состава пациенток II группы (преждевременные роды 34-36 недель 6 дней), то относительно контрольной группы достоверных возрастных различий выявлено не было.

В тоже время по сравнению со II группой при сопоставлении возраста рожениц I группы, отмечено, что в 30-39 лет в I группе женщин с таким возрастом достоверно больше ($p_3=0,029$). При сопоставлении возраста старше 40 лет рожениц I и II групп отмечено, что в I группе таковых было в 7 раз больше ($p_3=0,026$).

Менструальная функция

Менструальная функция беременных оценивалась по возрасту наступления менархе, времени установления регулярного цикла, длительности менструаций, количеству теряемой крови, жалобам на боль.

В процентном соотношении принципиальных отличий по возрасту наступления менархе выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5

Возраст наступления менархе у пациенток клинических групп

| Возраст наступления менархе | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| 10-15 лет | 45 | 100 | 0,099 | 41 | 97,62 | 0,345 | 0,343 | 44 | 93,62 |
| старше 15 лет | 0 | 0 | 0,088 | 1 | 2,38 | 0,343 | 0,343 | 3 | 6,38 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Клинические данные обследованных женщин I группы, в частности, наступление менархе, (10-15 лет и старше 15 лет) оказались аналогичными относительно показателей контрольной группы ($p_1=0,099$, $p_1=0,088$), так и между дан-

ными I и II групп ($p_3=0,343$). Результаты обследования наступления менархе женщин II группы (10-15 лет и старше 15 лет) оказались аналогичными как при сопоставлении с контрольной группой ($p_2=0,345$), так и между группами ($p_3=0,343$).

У женщин в I группе средняя продолжительность менструаций составила $5,07 \pm 0,11$; у женщин II группы - $5,13 \pm 0,12$; у рожениц группы контроля - $5,06 \pm 0,11$ (таблица 6).

Таблица 6

Продолжительность менструаций у пациенток клинических групп

| Клинические группы n=134 | Продолжительность менструаций, дней |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | $5,07 \pm 0,11$ |
| Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | $5,13 \pm 0,12$ |
| Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | $5,06 \pm 0,11$ |

Характеристика регулярности менструального цикла у обследованных рожениц продемонстрирована в таблице 7.

Таблица 7

Период установления менструального цикла у пациенток клинических групп

| Период установления менструального цикла | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| Установился сразу | 38 | 84,44 | 0,345 | 40 | 95,24 | 0,731 | 0,518 | 42 | 89,36 |
| Установился через > 1 год | 0 | 0 | 0,088 | 0 | 0 | 0,088 | 0,446 | 2 | 4,26 |
| Не установился | 7 | 15,56 | 0,341 | 2 | 4,76 | 0,291 | 0,442 | 3 | 6,38 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

У обследуемых женщин I группы нарушение менструального цикла было зарегистрировано в 15,56% ($p_1=0,341$), у пациенток II группы в 4,76% случаев ($p_2=0,291$), а у женщин контрольной группы - 6,38 %. При математической оценке достоверности не выявлено ни по сравнению с данными группы контроля, ни межгрупповой.

В результате опроса выявлено, что в основном, у пациенток продолжительность цикла составляла от 27 до 32 дней, что отражено в таблице 8.

Таблица 8

Продолжительность менструального цикла у пациенток клинических групп

| Продолжительность менструального цикла | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| 21-27 дн | 1 | 2,22 | 0,332 | 2 | 4,76 | 0,831 | 0,446 | 3 | 6,38 |
| 27-32 дн | 40 | 88,89 | 0,754 | 39 | 92,86 | 0,731 | 0,518 | 43 | 91,49 |
| > 32 дн | 4 | 8,89 | 0,142 | 1 | 2,38 | 1,00 | 0,161 | 1 | 2,13 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Градация менструального цикла, исходя из продолжительности цикла женщин, 21-27 дней, 27-32 дня и больше 32 дней у женщин I группы не выявила достоверных отличий ни относительно данных контрольной группы ($p_1=0,332$, $p_1=0,754$, $p_1=0,142$), ни между величинами I и II групп ($p_3=0,446$, $p_3=0,518$, $p_3=0,161$). Для женщин II клинической группы так же не было найдено достоверных отличий относительно контрольной группы ($p_2=0,837$, $p_2=0,731$, $p_2=1,00$).

Выраженность менструаций у женщин клинических групп представлена в таблице 9.

Выраженность менструации у обследованных пациенток

| Выраженность менструации | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ^б нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ^б нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Нормоменорея | 38 | 84,44 | 0,484 | 35 | 83,33 | 0,415 | 0,903 | 42 | 89,36 |
| Полименорея | 7 | 15,56 | 0,051 | 3 | 7,14 | 0,669 | 0,195 | 5 | 10,64 |
| Олигоменорея | 0 | 0 | 1,00 | 4 | 9,52 | 0,333 | 0,343 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Выраженность менструального кровотечения в виде нормоменореи, полименореи, олигоменореи не отличалась относительно контроля как в I группе женщин (p₁=0,484, p₁=0,051, p₁=1,00), так и во II группе (p₂=0,415, p₂=0,669, p₂=0,333). Достоверных межгрупповых отличий между I и II группами так же не выявлено (p₃=0,911, p₃=0,191, p₃=0,343).

У пациенток клинических групп не было выявлено статистически значимых отличий в характере менструальной функции и ее становлении.

Детородная функция пациенток клинических групп

Данные о репродуктивной функции женщин в исследуемых группах приведены в таблице 10. I группу составили 17 (37,78%) первобеременных и 28 (62,22%) повторнобеременных женщин. Во II группе было 20 (47,62%) первобеременных и 22 (52,38%) повторнобеременных. В группе контроля первобеременных женщин было 29 (61,70%) и повторнобеременных 18 (38,30%).

Паритет беременностей у женщин клинических групп

| Паритет | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ^б нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ^б нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Первобеременные | 17 | 37,78 | 0,151 | 20 | 47,62 | 0,081 | 0,349 | 29 | 61,70 |
| Повторнобеременные | 28 | 62,22 | 0,024 | 22 | 52,38 | 0,086 | 0,349 | 18 | 38,30 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Что касается паритета беременностей у пациенток I группы (ранние преждевременные роды), то при сопоставлении с данными контрольной группы число повторнобеременных оказалось достоверно больше 62% (28) (p₁=0,024). Во II группе женщин различий в паритете беременностей не установлено для первобеременных (p₂=0,081). Между показателями I и II групп достоверных отличий для первобеременных не выявлено (p₃=0,349).

Первородящие женщины составили основную часть обследуемых беременных в I группе 68,9% (31). Во II группе их 42,86% (18). Повторнородящие преобладают во II клинической группе - 57,14% (24). В контрольной группе первородящие составили 53,19% (25) женщин, а повторнородящие - 46,81% (22). Детородная функция женщин клинических групп отражена в таблице 11.

Паритет родов женщин клинических групп

| Паритет родов | Клинические группы (n=134) | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Первородящие | 31 | 68,89 | 0,085 | 18 | 42,86 | 0,920 | 0,115 | 25 | 53,19 |
| Повторнородящие | 14 | 31,11 | 0,121 | 24 | 57,14 | 0,831 | 0,341 | 22 | 46,81 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Анализ детородной функции у пациенток с использованием математических приемов позволяет констатировать отсутствие статистической значимости паритета родов во всех группах.

Был проведен анализ фона наступления беременности (таблица 12). Спонтанно забеременели женщины, составляющие основную часть обследованных. Как видно из таблицы 11 наибольший процент таких женщин отмечался во II группе - 88,10% (37), в I группе женщин с ранними преждевременными родами их было 66,67% (30), пациентки контрольной группы забеременели спонтанно в 100% случаев (47).

Следует подчеркнуть, что у женщин I клинической группы беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО), встречалась чаще в три раза, чем во II группе.

Условия наступления беременности

| Наступление беременности | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-----|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | п | % | p ₁ | п | % | p ₂ | | п | % |
| Спонтанно | 30 | 66,67 | 0,000 | 37 | 88,10 | 0,015 | 0,083 | 47 | 100 |
| ЭКО | 15 | 33,33 | 0,000 | 5 | 11,90 | 0,015 | 0,083 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Обобщая данные наступления беременности, установлен факт экстракорпорального оплодотворения у 15 (33,3%) женщин I группы (p₁=0,000) и 5 (11,9%) - II группы (p₂=0,015). Данный факт повышал риск развития ранних преждевременных родов в 2,22 раза (95% ДИ 1,626-3,037), а преждевременных родов в 1,8 раза (95% ДИ 1,101-2,995)

При анализе анамнестических данных выявлено, что у пациенток I и II групп неразвивающиеся беременности, самопроизвольные аборт, преждевременные роды в анамнезе встречались чаще, чем в контрольной группе (таблица 13).

Акушерский статус пациенток клинических групп

| Акушерский статус | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ^б нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ^б нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Преждевременные роды в анамнезе | 5 | 11,11 | 0,019 | 7 | 16,67 | 0,004 | 0,451 | 0 | 0 |
| Неразвивающиеся беременности в анамнезе | 8 | 17,78 | 0,091 | 8 | 19,05 | 0,071 | 0,881 | 3 | 6,38 |
| Артифициальные аборт в анамнезе | 16 | 35,56 | 0,912 | 10 | 28,57 | 0,914 | 0,881 | 11 | 23,40 |
| Самоаборты в анамнезе | 7 | 15,56 | 0,591 | 5 | 16,67 | 0,812 | 0,451 | 4 | 8,51 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Оценивая акушерский статус относительно контрольных данных с позиции статистического анализа, можно отметить, что у пациенток I и II группы неразвивающиеся беременности, артифициальные аборты, самоаборты в анамнезе статистически незначимы. Преждевременные роды в анамнезе встречались у женщин как в I 11,11% - (5) (p₁=0,019), так во II клинических группах - 16,67% (7) (p₂=0,004). Данный анамнестический факт повышал риск развития ранних преждевременных родов в 1,74 раза (95% ДИ 1,062-2,851), а преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,356-2,975).

Перенесенные заболевания пациенток клинических групп

Была проведена оценка экстрагенитальных и гинекологических заболеваний женщин обследованных групп. Инфекционные заболевания детского возраста статистически значимо не отличались и не учитывались.

Анализ структуры перенесённых гинекологических заболеваний у женщин обследуемых групп позволил установить, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза в I и во II клинических группах регистрировались чаще, чем в контрольной группе, однако статистическая значимость не была выявлена. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14

Наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе у пациенток клинических групп

| Наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| | 21 | 46,67 | 0,151 | 24 | 57,14 | 0,191 | 0,891 | 17 | 36,17 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

В современном акушерстве одним из основных факторов развития преждевременных родов считают отягощенный инфекционный статус беременных [Г.М. Савельева, Р.И. Шалина и соавт., 2010]. В связи с этим, нами проведен анализ инфекционного статуса нижнего генитального тракта рожениц всех клинических групп (таблица 15).

Характеристика инфекционного статуса пациенток клинических групп

| Характеристика инфекционного статуса | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ^б нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ^б нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Дисбиоз цервикального канала | 29 | 64,44 | 0,000 | 25 | 59,52 | 0,003 | 0,641 | 7 | 14,89 |
| Кольпит | 20 | 44,44 | 0,001 | 18 | 42,86 | 0,001 | 0,881 | 6 | 12,77 |
| ИППП | 16 | 35,56 | 0,001 | 10 | 23,81 | 0,002 | 0,231 | 3 | 6,38 |
| Эндоцервицит | 32 | 71,11 | 0,000 | 24 | 57,14 | 0,000 | 0,171 | 5 | 10,64 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Дисбиоз цервикального канала, кольпит, ИППП, эндоцервицит присутствовали приблизительно в одинаковом процентном случае у женщин I и II клинических групп, превышая таковой процент встречаемости у пациенток в группе контроля. Так эндоцервицит у рожениц I клинической группы встречался в 71,11% случаев (32) (p₁=0,000), что повышало риск развития ранних преждевременных родов в 3,7 раз (95% ДИ 2,238-5,984).

Дисбиоз цервикального канала у пациенток I клинической группы отмечен в 64,44% случаев (29) (p₁=0,000), это повышало риск развития ранних преждевременных родов в 2,8 раза (95% ДИ 1,808- 4,396). Кольпит- 44,44% (20) (p₁=0,001) и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) – 35,56% (16) (p₁=0,001) отмечались в 3,3 и в 6,4 раз соответственно чаще, чем у рожениц третьей группы. ИППП при расчете относительных факторов риска в 2,12 раз повышали риск развития ранних преждевременных родов (95% ДИ 1,504- 2,988), а кольпит в 2 раза (95% ДИ 1,397- 2,951) Что касается пациенток II клинической группы, то частота встречаемости дисбиоза, кольпита, эндоцервицита, ИППП так же превышала частоту их присутствия у рожениц контрольной группы: дисбиоз цервикального ка-

нала - в 59,52% (25) ($p_2=0,003$) – повышает риск преждевременных родов в 2,6 раза (95% ДИ 1,690- 4,061), кольпит - 42,86% (18) ($p_2= 0,001$) – повышает риск преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,371- 3,009), ИППП - 23,81% (10) ($p_2=0,002$) – повышает риск преждевременных родов в 1,8 раз (95% ДИ 1,227- 2,719), эндоцервицит - в 57,14% случаев (24) ($p_2=0,000$), – повышает риск преждевременных родов в 2,8 раза (95% ДИ 1,811- 4,201).

Известно, что экстрагенитальная патология часто осложняет течение гестационного процесса. Она выявлена у пациенток всех клинических групп (таблица 16).

Таблица 16

Выявленная экстрагенитальная патология у женщин клинических групп

| Виды экстрагенитальной патологии | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| Патология мочевыделительного тракта (хр.пиелонефрит, хр. цистит, бессимптомная бактериурия) | 20 | 44,44 | 0,001 | 18 | 42,86 | 0,001 | 0,881 | 6 | 12,77 |
| Патология слухового аппарата, зрительных органов | 7 | 15,56 | 0,172 | 5 | 11,90 | 0,049 | 0,469 | 0 | 0 |
| Патология пищеварительной системы | 5 | 11,11 | 0,028 | 3 | 7,14 | 0,029 | 0,164 | 2 | 4,26 |
| Патология сердечно-сосудистой системы | 5 | 11,11 | 0,001 | 4 | 9,52 | 0,001 | 0,733 | 0 | 0 |
| Патология дыхательной системы | 0 | 0 | 0,343 | 0 | 0 | 0,359 | 1 | 1 | 2,13 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

При изучении характера экстрагенитальной патологии у женщин в I и II группах выявлено отсутствие заболеваний верхних дыхательных путей.

Имеющие место экстрагенитальные заболевания у наблюдаемых пациенток, свидетельствуют о том, что относительно контроля наблюдалось достоверное повышение заболеваний органов слуха и зрения-11,9% (5) ($p_2=0,049$) только у женщин II группы. Имеются достоверные различия по заболеваниям сердечно-сосудистой системы у женщин I группы-11,11% (5) ($p_1=0,001$) и II группы-9,52% (4) ($p_2=0,001$) по сравнению с женщинами группы контроля, и по заболеваниям желудочно-кишечного тракта: I группа- 11,11% (5) ($p_1=0,028$), II группа-7,14% (3) ($p_2=0,029$). Патология мочевыделительной системы в виде наличия хронического пиелонефрита, хронического цистита или бессимптомной бактериурии статистически значимы для женщин I группы-44,4% ($p_1=0,001$) и II клинической группы - 42,86% ($p_2=0,001$). При подсчете относительных факторов риска заболевания мочевыделительной системы повышают риск ранних преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,397- 2,951), преждевременных родов в 2,03 раза (95% ДИ 1,371- 3,009).

Таблица 17

Маршрутизация пациенток клинических групп в родильное отделение

| | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|-----|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ^б нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ^б нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| Переведены из ОПБ | 30 | 66,67 | 0,000 | 9 | 21,43 | 0,001 | 0,000 | 0 | 0 |
| Поступили по скорой помощи | 15 | 33,33 | 0,000 | 33 | 78,57 | 0,001 | 0,000 | 47 | 100 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Из таблицы 17 видно, что большинство женщин I клинической группы 66,67% (30) ($p_1=0,000$) были переведены в родильный блок из отделения патологии беременных, где получали магниевую терапию 40% (18) ($p_1=0,000$) и антибактериальную терапию по показаниям 66,67% (30) ($p_1=0,000$). Основная масса пациенток II клинической группы поступила в род.блок в первом периоде родов по скорой помощи 78,57% (33) ($p_2=0,001$) без проведения антибактериальной терапии в течение гестации.

3.2. Особенности течения гестации, родов и методы родоразрешения у женщин клинических групп

Характер течения гестации у пациенток клинических групп

Проведенный анализ обменных карт и историй родов помог определить характер течения гестации. Чаще других осложнений регистрировали: умеренную преэклампсию, задержку роста плода, развившуюся на фоне фето-плацентарной недостаточности, а так же фето-плацентарную недостаточность в виде монопатологии. В связи с этим проводился сравнительный анализ особенностей течения процесса гестации у беременных изучаемых групп (таблица 18).

Структура осложнений гестации у пациенток клинических групп

| Осложнения | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Умеренная преэклампсия | 18 | 40 | 0,000 | 6 | 14,29 | 0,007 | 0,000 | 0 | 0 |
| Угроза прерывания беременности | 33 | 73,33 | 0,001 | 24 | 57,14 | 0,001 | 0,111 | 10 | 21,28 |
| Многоводие | 11 | 24,44 | 0,021 | 9 | 21,43 | 0,022 | 0,561 | 0 | 0 |
| ФПН | 32 | 71,11 | 0,000 | 18 | 42,86 | 0,000 | 0,002 | 0 | 0 |
| ЗРП | 4 | 8,89 | 0,037 | 8 | 19,05 | 0,002 | 0,017 | 0 | 0 |
| Анемия | 4 | 8,89 | 0,037 | 8 | 19,05 | 0,002 | 0,017 | 0 | 0 |
| Тазовое предлежание | 8 | 17,78 | 0,002 | 4 | 9,52 | 0,003 | 0,271 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Высокий процент угрозы прерывания беременности наблюдался у беременных I и II групп – 73,33% (33) (p₁=0,001) и 57,14% (24) (p₂=0,001) соответственно. Подсчет относительных факторов риска показал, что наличие угрозы прерывания беременности в процессе течения гестации повышает риск возникновения ранних преждевременных родов в 3,13 раза (95% ДИ 1,866- 5,263), а преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,337- 3,155).

Беременность осложнилась фето-плацентарной недостаточностью у 71,11% (32) обследованных в I группе (p₁=0,000), у 18 обследованных 42,86% (18) во II группе (p₂=0,000). При подсчете относительных факторов риска обнаружено, что ФПН повышает риск преждевременных родов в 2,8 раза (95% ДИ 1,980- 3,942), а ранних преждевременных в 5,1 раза (95% ДИ 2,997- 8,740).

Обращает на себя внимание высокая частота развития умеренной преэклампсии у женщин I группы - 40% (18) (p₁=0,000), по сравнению с женщинами II

группы 14,29% (6) ($p_2=0,007$). Это в 3 раза чаще ($p_3=0,000$). Проведение подсчета относительных факторов риска показало, что наличие умеренной преэклампсии повышает риск развития ранних преждевременных родов в 2,7 раза (95% ДИ 1,920 - 3,686), преждевременных родов в 1,9 раза (95% ДИ 1,245 - 2,966).

Многоводие, выявленное с помощью ультразвукового метода исследования, зарегистрировано у беременных I клинической группы - 24,44% (11) ($p_1=0,021$), II клинической группы - 21,43% (9) ($p_2=0,022$) и повышает риск развития ранних преждевременных родов в 2,16 раза (95% ДИ 1,577-2,974), а преждевременных родов в 2,155 раз (95% ДИ 1,521-3,055).

Задержка роста плода регистрировалась у 4-х пациенток I клинической группы (8,89%) ($p_1=0,037$) и у 8 беременных II группы (19,05%) ($p_2=0,002$). У пациенток группы контроля задержка роста плода не отмечалась.

Такое осложнение как анемия беременных встречаются у пациенток I группы в 8,89% (4) случаев ($p_1=0,037$), а у пациенток II группы в 19,05% (8) случаев ($p_1=0,002$).

Сравнивая структуру осложнений течения гестации у пациенток I и II групп, анемия беременных и задержка роста плода встречались почти в 2 раза чаще у женщин II группы ($p_3=0,04$, $p_3=0,0025$ соответственно) и явились дополнительными факторами риска преждевременных родов: (ОР 2,1 95% ДИ 1,445-3,007), (ОР 2,1 95% ДИ 1,445-3,007 соответственно).

Необходимо отметить превышение в процентном соотношении встречаемости тазового предлежания плода у беременных I клинической группы 17,78% (8) ($p_1=0,002$) по сравнению с пациентками II группы 9,5% (4) ($p_2=0,003$). По-видимому, такое соотношение встречаемости тазового предлежания плода связано со сроком гестации (28-33 недели) рожениц в I клинической группе.

Осложнения в родах у пациенток клинических групп

Анализ осложнений во время родов показал, что статистически значимым является преждевременный разрыв плодных оболочек. В I клинической группе он составил 37,78% (17) ($p_1=0,000$), а во II - 57,14% (24) ($p_2=0,000$), это на 19,36% чаще ($p_3=0,021$) (таблица 19).

Таблица 19

Характеристика осложнений в родах у женщин клинических групп

| Осложнения | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|---|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| ПРПО | 17 | 37,78 | 0,000 | 24 | 57,14 | 0,000 | 0,021 | 0 | 0 |
| Латентный период – 6ч. и более | 4 | 8,89 | 0,037 | 0 | 0 | 1,00 | 0,049 | 0 | 0 |
| Латентный период < 6ч. | 13 | 28,89 | 0,049 | 19 | 45,24 | 0,028 | 0,061 | 0 | 0 |
| Длительный безводный период > 12ч. | 4 | 8,89 | 0,037 | 5 | 11,90 | 0,015 | 0,641 | 0 | 0 |
| Воспалительные изменения в плаценте | 4 | 8,89 | 0,019 | 9 | 21,43 | 0,011 | 0,534 | 0 | 0 |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты | 6 | 13,33 | 0,011 | 3 | 7,14 | 0,061 | 0,341 | 0 | 0 |
| Острый дистресс плода | 12 | 26,67 | 0,000 | 3 | 7,14 | 0,031 | 0,013 | 0 | 0 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Длительность безводного периода, превышающая 12 часов, отмечалась в I клинической группе в 8,89% (4) ($p_1=0,037$) случаев, а во II- в 11,90% (5) ($p_2=0,015$), однако статистической значимости различий между I и II группами не выявлено. При этом воспалительные изменения в плаценте при гистоанализе во II клинической группе составили 21,43 % (9) ($p_2=0,011$), а в I группе 8,89% (4) ($p_1=0,019$), статистической значимости различий между I и II группами также не найдено.

Длительность латентного периода у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в I клинической группе составила 6 и более часов в 8,89% (4) случаев ($p_1=0,037$), во II группе таких пациенток не оказалось. У 45,24% женщин во II клинической группе латентный период после преждевременного разрыва плодных оболочек составил менее 6 часов.

Такое осложнение родов, как острый дистресс плода, статистически значимо в 4 раза чаще ($p_3=0,013$) встречался у пациенток I клинической группы 26,67% (12) ($p_1=0,000$), чем у женщин II группы 7,14% (3) ($p_2=0,031$).

Отслойка нормально расположенной плаценты встречалась у женщин I группы в 13,3% (6) ($p_1=0,011$).

Оперативные вмешательства в родах у пациенток клинических групп

Объём и количество оперативных вмешательств были определены вышеуказанными осложнениями в родах. Метод оперативного родоразрешения с последующим ведением в послеродовом периоде от общепринятых стандартов не отличались (таблица 20).

Методы родоразрешения у пациенток в обследуемой выборке

| Метод родоразрешения | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|-----|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Консервативное родоразрешение | 30 | 66,67 | 0,000 | 25 | 59,52 | 0,000 | 0,171 | 47 | 100 |
| Оперативное родоразрешение | 15 | 33,33 | 0,000 | 17 | 40,48 | 0,000 | 0,261 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

В I группе пациенток с ранними преждевременными родами оперативное родоразрешение проведено достоверно чаще (p₁=0,000), как и во II группе женщин (p₂=0,000) по сравнению с контролем, в то время как результаты между группами не отличались (p₃=0,261).

Преждевременные роды методом консервативного родоразрешения проводились в положении пациентки на боку, не защищая промежность, используя эпидуральную анестезию и эпизиотомию. Контрактильная активность матки регистрировалась и анализировалась в результате проведения мониторингового наблюдения за роженицами на фетальных мониторах «Oxford» (Англия).

Скорость раскрытия шейки матки у рожениц зависела от паритета родов: у первородящих - 1-1,5 см. в час, а у повторнородящих - не более 2-х см. в час. При сопоставлении скорости раскрытия шейки матки у пациенток 1-ой и 2-ой клинических групп не выявлено существенных различий. У пациенток всех клинических групп отсутствовало такое осложнение родов, как дистоция шейки матки.

При оперативном методе родоразрешения все пациентки I-ой и II-ой клинической группы были прооперированы в экстренном порядке.

Анализ показаний оперативного метода родоразрешения пациенток клинических групп показал наличие таких осложнений, как острый дистресс плода, преждевременная отслойка плаценты, рубец на матке (таблица 21).

Таблица 21

Показания к оперативному родоразрешению у пациенток клинических групп

| Показания к оперативному родоразрешению | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|---|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| Острый дистресс плода | 12 | 26,67 | 0,000 | 3 | 7,14 | 0,031 | 0,013 | 0 | 0 |
| Отслойка плаценты | 6 | 13,33 | 0,011 | 3 | 7,14 | 0,061 | 0,341 | 0 | 0 |
| Рубец на матке | 0 | 0 | 1,00 | 7 | 16,67 | 0,004 | 0,004 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Как видно из таблицы 21, значимые различия осложнений, приведшие к оперативному родоразрешению у пациенток I и II клинических групп касаются острого дистресса плода (p₁=0,000, p₂=0,031). Характерно, что процент встречаемости острого дистресса плода в I клинической группе в 4 раза выше, чем во II (p₃=0,013). Во II клинической группе причиной оперативного родоразрешения в 7 раз чаще было наличие рубца на матке 16,67% (7) (p₂=0,004) у обследованных женщин (p₃=0,004). При подсчете относительных факторов риска выявлено, что наличие рубца на матке у пациенток II клинической группы повышает риск развития преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,356- 2,975).

В послеродовом и в послеоперационном периоде у пациенток всех клинических групп отсутствовали гнойно-септические осложнения. Это было достигнуто в результате применения антибактериальной терапии у женщин I и II клинических групп строго по протоколу Министерства здравоохранения Российской Фе-

дерации «Преждевременные роды», разработанном в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21.11.11г. №323-ФЗ.

3.3. Оценка состояния новорождённых

В оценке прогноза дальнейшего развития ребёнка гестационный возраст новорождённых имеет большое значение. Известно, что заболеваемость недоношенных детей в несколько раз выше по сравнению с доношенными новорожденными [D. Barker, 2002; M.S. Surbek, 2012]. При анализе исходов родов для плода установлено у всех детей соответствие показателя физического развития (массы тела) и гестационного возраста (таблица 22).

Таблица 22

Антропометрический показатель (масса тела) новорожденных

| Масса тела новорожденного | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|----------------|-------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------|----------------------------------------|-----|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами p ₃ | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | n | % |
| Экстремально низкая масса тела (до 1000г.) | 4 | 8,89 | 0,045 | 0 | 0 | 1,00 | 0,024 | 0 | 0 |
| Очень низкая масса тела (от 1000г до 1500г.) | 17 | 37,78 | 0,000 | 0 | 0 | 1,00 | 0,021 | 0 | 0 |
| Низкая масса тела (от 1500 до 2000г.) | 14 | 31,11 | 0,002 | 4 | 9,52 | 0,512 | 0,027 | 0 | 0 |
| 2000г и более | 10 | 22,22 | 0,117 | 38 | 90,48 | 0,000 | 0,005 | 47 | 100 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Анализ зависимости массы тела новорожденных от срока гестации показал, что в I клинической группе новорожденные имели очень низкую массу тела 37,78% (17) и низкую массу тела 31,11% (14). Экстремально низкая масса тела от

500г до 1000г зарегистрирована у 4 новорожденных, что составило 8,89% ($p_1=0,045$), что объясняется наличием у них синдрома задержки роста плода во время гестации.

У новорожденных II клинической группы наибольший процент случаев 90,48% (38) ($p_2=0,000$) приходится на массу тела более 2000г. Новорожденные с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела отсутствовали, а с низкой массой тела зарегистрировано 4 человека (9,52%).

Большинство детей группы контроля родилось с оценкой состояния по шкале Апгар 8-10 баллов (таблица 23).

Таблица 23

Оценка по шкале Апгар показателей новорожденных

| Оценка по шкале Апгар | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------|-------|-------|----------------|-------------------------------------|-------|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p_1 | n | % | p_2 | | p_3 | n |
| Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте | | | | | | | | | |
| 8-10 | 0 | 0 | 0,001 | 2 | 4,76 | 0,019 | 0,133 | 11 | 23,40 |
| 7 | 4 | 8,89 | 0,000 | 30 | 71,43 | 0,752 | 0,000 | 35 | 74,47 |
| 6 | 11 | 24,44 | 0,002 | 6 | 14,29 | 0,063 | 0,151 | 1 | 2,13 |
| 5 | 16 | 35,56 | 0,000 | 3 | 7,14 | 0,069 | 0,002 | 0 | 0 |
| <5 | 14 | 31,11 | 0,000 | 1 | 2,38 | 0,333 | 0,001 | 0 | 0 |
| Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте | | | | | | | | | |
| 8-10 | 2 | 4,44 | 0,000 | 27 | 64,29 | 0,000 | 0,000 | 47 | 100 |
| 7 | 18 | 40 | 0,000 | 14 | 33,33 | 0,000 | 0,769 | 0 | 0 |
| 6 | 14 | 31,11 | 0,000 | 0 | 0 | 1,00 | 0,000 | 0 | 0 |
| 5 | 4 | 8,89 | 0,038 | 0 | 0 | 1,00 | 0,041 | 0 | 0 |
| <5 | 7 | 15,56 | 0,049 | 1 | 2,38 | 0,333 | 0,027 | 0 | 0 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p_2 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными контроля, p_3 - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Наибольший процент новорождённых, оценённый по шкале Апгар < 5 баллов на 1 и 5 минуте пришёлся на I группу выборки ($p_1=0,000$, $p_1=0,049$), что объясняется низким гестационным возрастом новорождённых.

Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов [Р.И. Шалина, З.С. Ходжаева, 2015]. Во время проведения сравнительного анализа состояния новорожденных после рождения во всей выборке, выявлено, что более тяжелое состояние здоровья характерно для детей, рожденных женщинами I группы (таблица 24). Для них характерно преобладание РДС синдрома - 53,33% (24) ($p_1=0,000$) и церебральной ишемии I-II степени 37,78% (17) ($p_1=0,000$). Новорожденные, рожденные пациентками II клинической группы, страдали неонатальной желтухой в 19,05% (8) ($p_2=0,002$) и церебральной ишемией I-II степени в таком же процентном соотношении - 19,05% (8) ($p_2=0,002$). Однако, количество новорожденных, имевших церебральную ишемию I-II степени, у пациенток I клинической группы, статистически значимо превышало в 2,1 раза ($p_3=0,000$) количество таковых новорожденных у женщин во II группе. Статистически значимым оказалось преобладание новорожденных у пациенток I клинической группы с РДС синдромом на 53,33% (24) ($p_3=0,000$), по сравнению с количеством новорожденных с таким же заболеванием у женщин II группы.

Заболевания новорожденных

| Нозология | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|---|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | п | % | p ₁ | п | % | p ₂ | p ₃ | п | % |
| РДС | 24 | 53,33 | 0,000 | 0 | 0 | 1,00 | 0,000 | 0 | 0 |
| Неонатальная желтуха | 3 | 6,67 | 0,071 | 8 | 19,05 | 0,002 | 0,811 | 0 | 0 |
| Внутриутробная пневмония | 0 | 0 | 0,000 | 1 | 2,38 | 0,291 | 0,291 | 0 | 0 |
| Асфиксия в родах | 1 | 2,22 | 0,331 | 0 | 0 | 1,00 | 0,331 | 0 | 0 |
| Церебральная ишемия | 17 | 37,78 | 0,000 | 8 | 19,05 | 0,002 | 0,049 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Описанные заболевания привели в 71,11% (32) (p₁=0,000) случаев к тяжелому состоянию новорожденных у пациенток I группы, что повлекло за собой перевод последних в детское реанимационное отделение (таблица 25). Остальные новорожденные I клинической группы 28,89% (13) (p₁=0,000) были переведены в отделение патологии новорожденных для второго этапа выхаживания. Что касается новорожденных у женщин II группы, то 47,62% (20) (p₂=0,002) были переведены в отделение патологии новорожденных для второго этапа выхаживания, остальные выписаны домой.

Маршрутизация новорожденных из родильного отделения

| | Клинические группы n=134 | | | | | | | | |
|-------|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------|-------|----------------|----------------|-------------------------------------|---|
| | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед (n=45) | | | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | | | между группами | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) | |
| | n | % | p ₁ | n | % | p ₂ | | p ₃ | n |
| В АРО | 32 | 71,11 | 0,000 | 0 | 0 | 1,00 | 0,000 | 0 | 0 |
| В ОПН | 13 | 28,89 | 0,000 | 20 | 47,62 | 0,000 | 0,071 | 0 | 0 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии хи-квадрат Пирсона исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы.

Из всех новорожденных, переведенных в реанимационное отделение - 71,11% (32) умерло четверо, что составило - 8,9% (p₁=0,037). Все умершие дети имели экстремально низкую массу тела - до 1000г. Двое из них имели на фоне РДС синдрома порок сердца. У двоих отмечался геморрагический синдром.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Роль биорегуляторов околоплодных вод в развитии ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней)

В околоплодных водах женщин с ранними преждевременными родами выявлены изменения в содержании биорегуляторов сократительной деятельности матки (таблица 26).

Таблица 26

Содержание клеточных биорегуляторов в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Ранние преждевременные роды (n=45) | Своевременные роды (n=47) | p ₁ |
|--------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------|
| p65 ядерного фактора NF-kB (о.с./мг белка) | 52,5 [36,8;68,8] | 58,0 [47,8; 70,9] | 0,992 |
| Аннексин (пг/мл) | 0,5 [0,4;0,7] | 0,2 [0,2;0,4] | 0,005 |
| Кахектин (пг/мл) | 89,9 [84,1;93,3] | 61,0 [56,7;64,1] | 0,000 |
| Фосфолипаза A ₂ (пг/мл) | 7973,3 [6933,3;9175,0] | 4193,5 [3623,1;5340,9] | 0,000 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

Так уровень аннексина был в 2,5 раза выше контрольных данных (p₁=0,005) (рисунок 1).

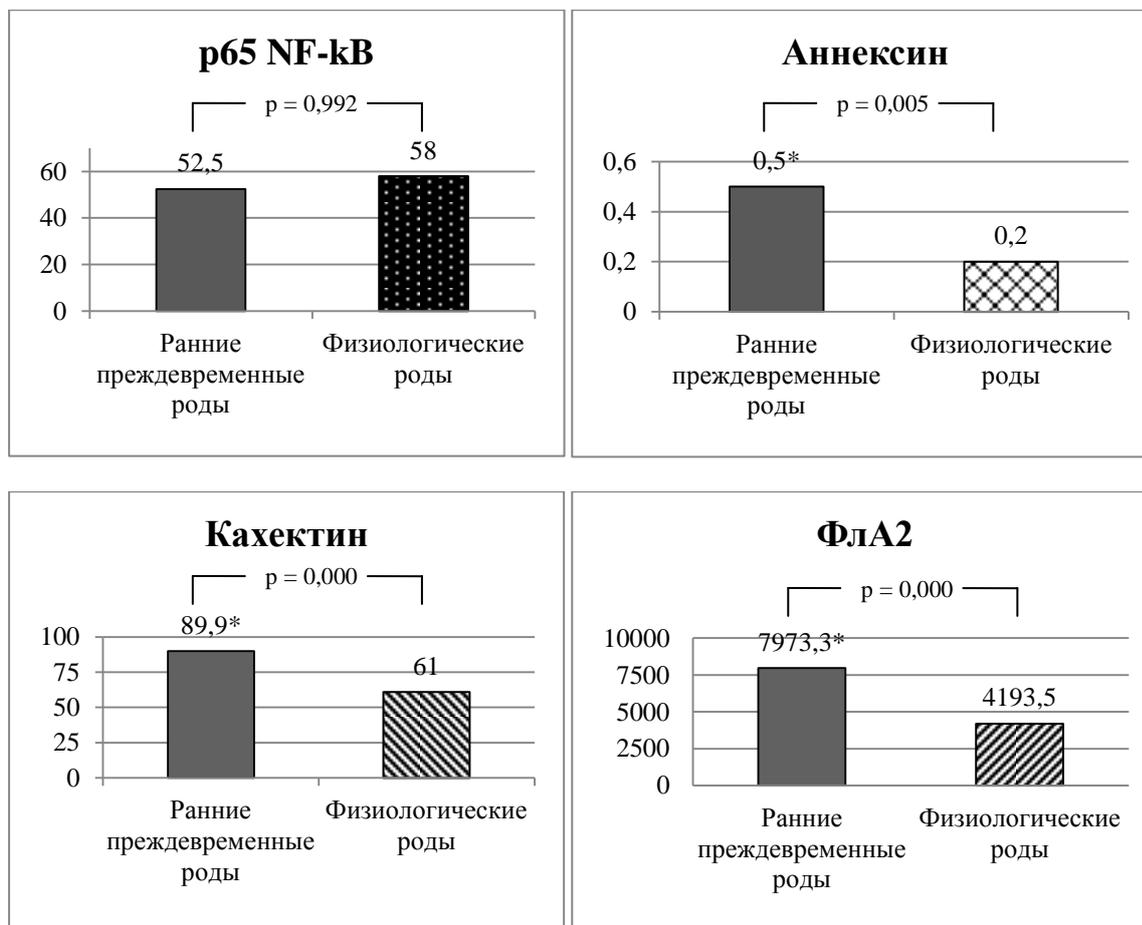


Рисунок 1 - Содержание клеточных биорегуляторов в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней) и своевременными родами

По результатам проведенного ROC-анализа выявлено, что уровень аннексина в околоплодных водах у женщин I клинической группы является значимым для диагностики ранних преждевременных родов (рисунок 2). Площадь под кривой (AUC) составила 0,801, чувствительность равна 80,0%, специфичность 70,21%. По шкале оценки модель соответствует очень хорошему качеству.

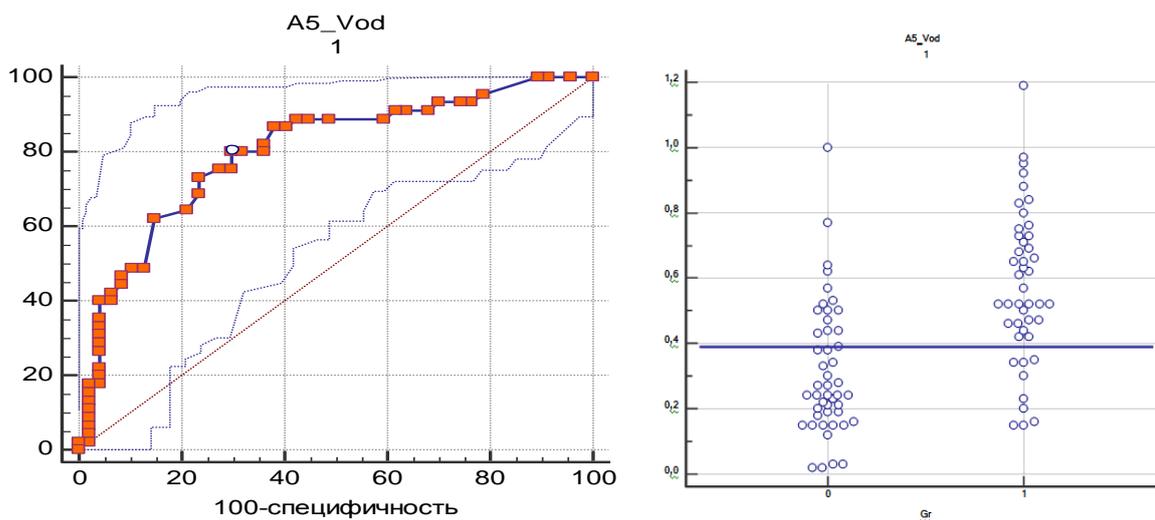


Рисунок 2 – ROC-кривая уровня аннексина в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней).

В наших исследованиях в околоплодных водах при ранних преждевременных родах уровень кахектина также превышал физиологические показатели в 1,5 раза ($p_1=0,000$), в то время как ДНК-связывающая активность субъединицы р65 транскрипционного фактора NF- κ B соответствовала контрольным данным (рисунок 1).

На фоне представленных полученных показателей в околоплодных водах наиболее значимые изменения были обнаружены в активности ФЛА₂ (фосфолипаза А₂), её величина превышала физиологические данные в 1,9 раза ($p_1=0,000$).

При ROC-анализе для показателя ФЛА₂ в околоплодных водах пациенток I клинической группы выявлено, что данный показатель может служить диагностическим критерием вышеуказанной патологии (рисунок 3). Площадь под кривой (AUC) составила 0,909, чувствительность равна 91,11%, специфичность 87,23%. По шкале оценки модель демонстрирует отличное качество.

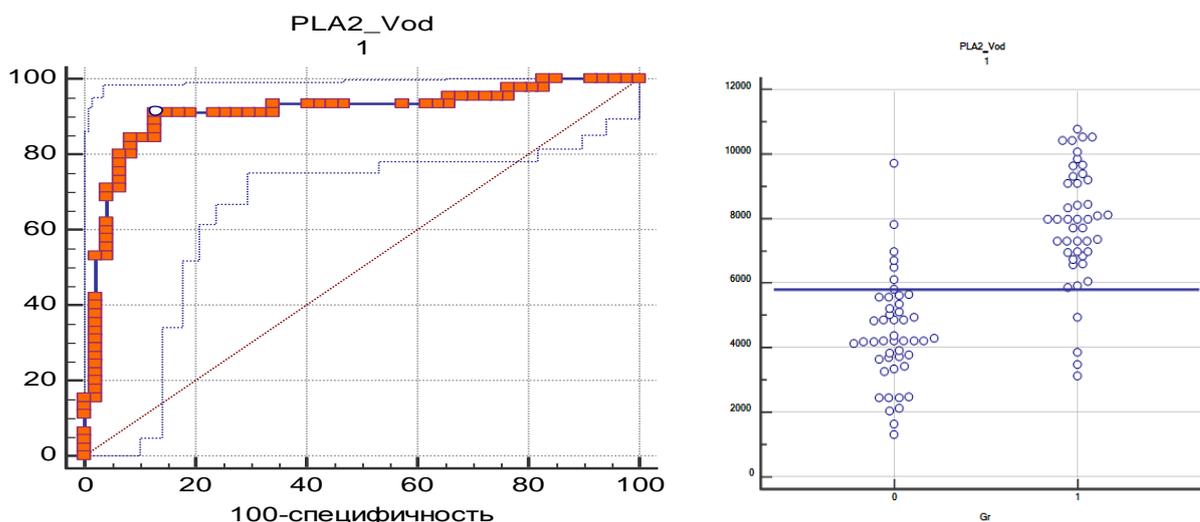


Рисунок 3 – ROC-кривая активности ФЛА₂ в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней).

Что касается метаболической взаимосвязи описанных клеточных биорегуляторов, то она такова: в физиологических условиях существуют взаимосвязанные реакции между кахектином и активностью субъединицы p65 транскрипционного фактора NF-kB, аннексином и активностью ФЛА₂ [F. Chen, 2001; I. Vermeulen, 2002; M.S. Hayden, 2004; S.A. McCracken, 2004; T.M. Lindstrom, 2005; D. Kalms, 2006; M. Lappas, 2007; K.S.Ahn, 2007; M. Hinz, 2007; V.J.Cookson, 2010].

В наших исследованиях у пациенток с ранними преждевременными родами соответствие норме активности p65 ядерного фактора, надо полагать, результат присоединения к нему белка IκB, нейтрализующего его активность, и только при фосфорилировании IκB, обеспечивается функция p65NF-kB [V. Heissmeyer et al., 2001; X. Yan, 2002; A. Simeonidis et al., 2003; B. Zingarelli, 2005; E.T. Wong, 2009].

Известно, что бикунин является ингибитором продукции кахектина в околоплодных водах. Он осуществляет эту функцию через блокирование рецептора CD-14/TLR4/MD₂. Однако при патологически протекающей беременности этот белок (бикунин) в амниотической жидкости обнаружен только в раннем сроке беременности (23-24 недели) и отсутствует в последующие сроки [В.И. Орлов и соавт., 2009]. Последнее свидетельствует об отсутствии этого фактора в исследуемых нами сроках гестации 28-33 недели 6 дней. Поскольку отсутствует фактор, ограничивающий синтез кахектина (мощного провоспалительного полипептида),

то происходит димеризация транскрипционного фактора на субъединицы p65 и p50. Эта димеризация активирует гены, вызывающие, по-видимому, синтез полипептидов и белков, которые не свойственны данному сроку гестации.

При этом, как было указано выше, имеет место высокий уровень аннексина в околоплодных водах, контролирующей фосфолипазу A₂. Данные женщины в околоплодных водах имели повышенную активность этого фермента - в два раза ($p_1=0,005$). Мы полагаем, что в представленной метаболической ситуации ранние преждевременные роды обусловлены высокой активностью ФЛА₂. В связи с чем увеличивается доступность фосфолипидных субстратов клеточных мембран для данного фермента, в результате чего, активируется каскад арахидоновой кислоты, приводящий к синтезу простагландинов, а, следовательно, и усилению сократительной деятельности матки. Эта метаболическая ситуация, очевидно, может быть одним из факторов развития ранних преждевременных родов.

В тоже время при ранних преждевременных родах имели место изменения в околоплодных водах продукции и других биорегуляторов, в частности оксида азота и активности NO-синтазы (таблица 27).

Таблица 27

Содержание эндотелиальных факторов в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Ранние преждевременные роды (n=45) | Своевременные роды (n=47) | p ₁ |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------|
| СЭФР А (пкг/мл) | 2,7 [2,5;2,9] | 0,9 [0,8;1,0] | 0,005 |
| NO _x (пкг/мл) | 9,7 [9,0;10,0] | 13,1 [11,9;14,1] | 0,000 |
| NO-синтаза (мкмоль/л) | 5,9 [5,5;6,6] | 11,3 [10,5; 12,3] | 0,000 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

Следует отметить, что у женщин с ранними преждевременными родами в околоплодных водах имело место повышение содержания СЭФРА в три раза. Метаболиты оксида азота были снижены в 1,4 раза, а активность NO-синтазы почти в 2 раза по сравнению с контрольными данными (рисунок 4).

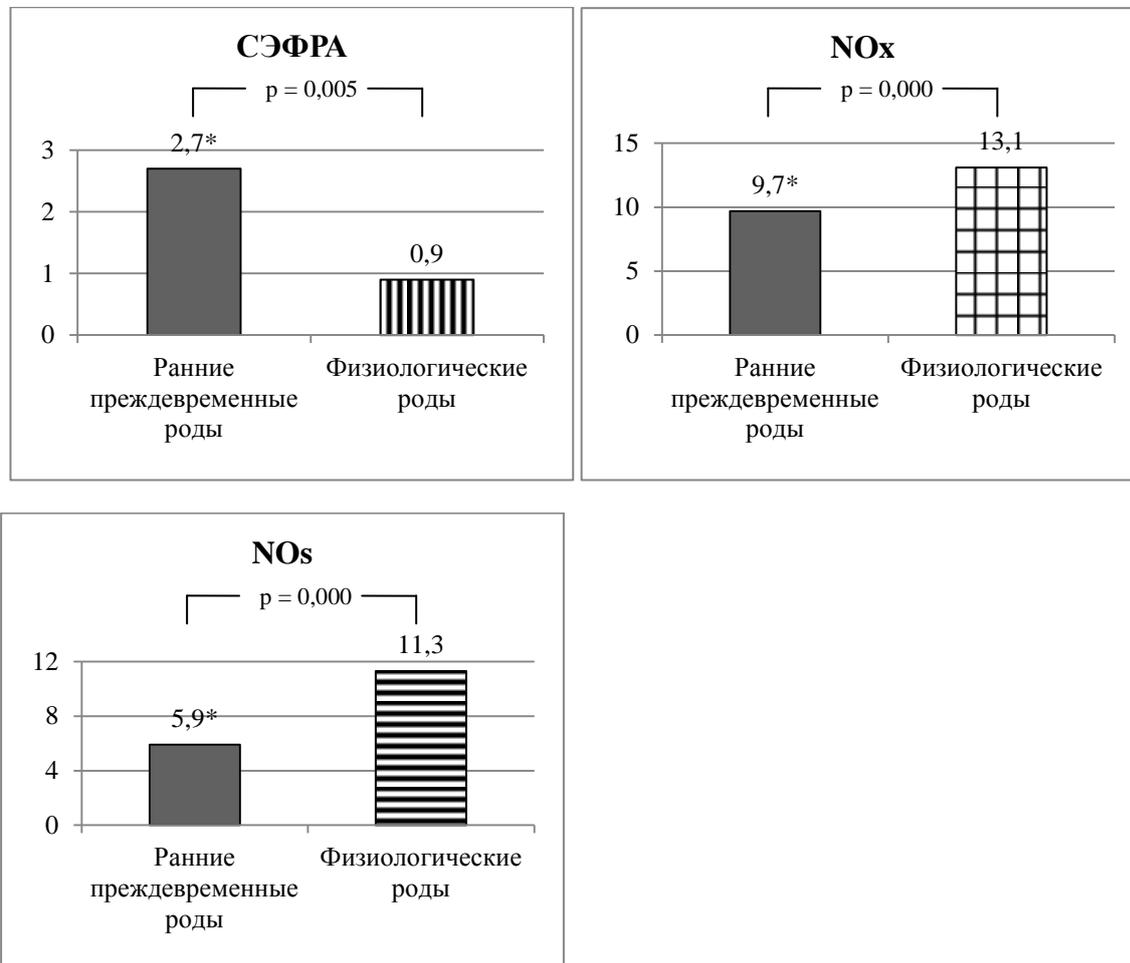


Рисунок 4 - Содержание эндотелиальных факторов в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней) и своевременными родами

Наряду с формированием метаболических реакций, способствующих повышению активности ФЛА₂, развивается другой путь нарушений, обуславливающий контрактильную активность матки.

Прежде всего, повышенное содержание кахектина увеличивает уровень внутриклеточного кальция, который является прямым индуктором сокращений в гладко - мышечных клетках миометрия [В.В. Ковалев и соавт., 2004, M. Slattery et al., 2002; E. Monir – Bishty et al., 2003]. Увеличение уровня внутриклеточного

кальция идет за счёт поступления его через рецептор – управляемые каналы, контролируемые кахектином. В тоже время выход Ca^{2+} из клеток миометрия снижен в результате падения уровня релаксанта NO, который регулирует выход Ca^{2+} из клеток. Это важный метаболомный эффект, так как скорость нарастания и падения концентрации Ca^{2+} в клетках миометрия определяет темп их сокращения и расслабления [В.В. Ковалев и соавт., 2010; Е.В.Никитина и соавт., 2013].

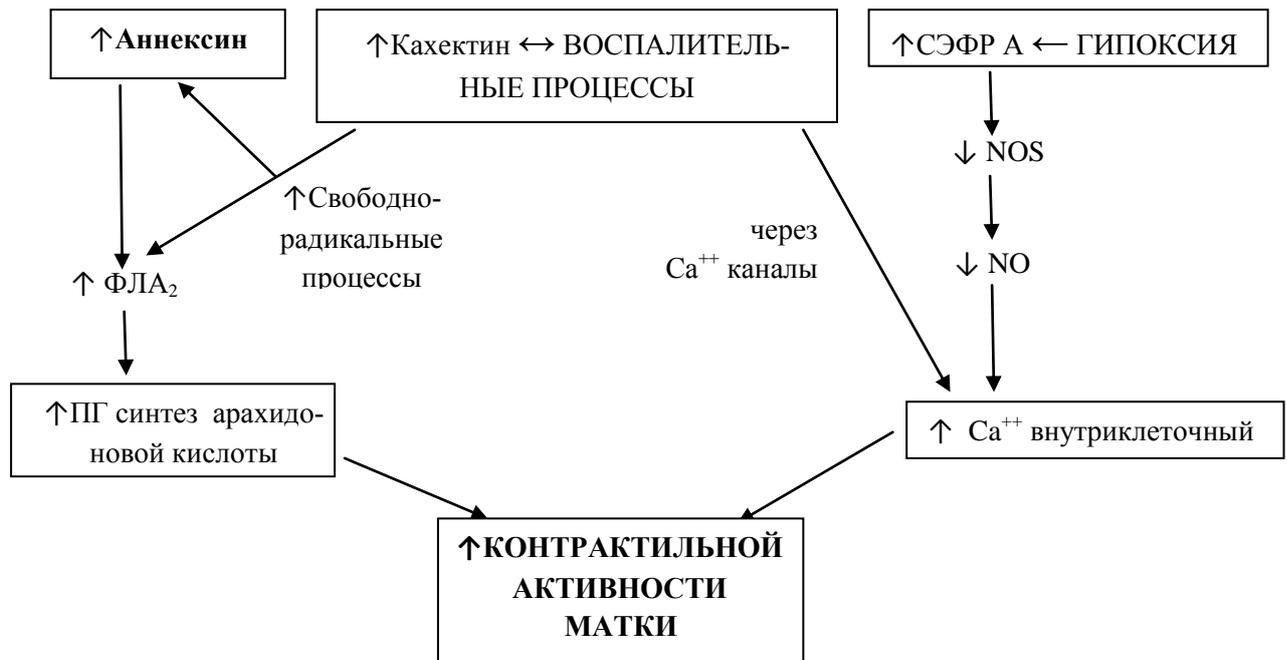


Рисунок 5 - Механизм развития ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней).

Выявленные особенности метаболических взаимоотношений изученных компонентов представляют несомненный интерес. Изученные биохимические компоненты, обеспечивающие сократительную активность матки в процессе родовой деятельности, выполняют строго определенные функции, выработанные в процессе эволюции. Так, аннексин контролирует активность фосфолипазы A₂ (основного индуктора синтеза простагландинов). Аннексин в клетке связан с ФЛА₂ в виде комплекса. При этом модификация содержания кахектина и оксида азота обуславливают высокий уровень внутриклеточного кальция (Ca^{++}). Такая метаболическая ситуация реализует процесс фосфорилирования аннексина в комплексе с ФЛА₂, с участием внутриклеточной фосфоорилазы В, что обеспечивает освобождение ФЛА₂ [S.L. Godwin, 2002]. В результате ФЛА₂ выполняет свою функцию –

связывается с мембранами клеток миометрия, высвобождая арахидоновую кислоту, которая участвует в синтезе простагландинов, вследствие чего развивается родовая деятельность.

Проведенные нами исследования позволяют предполагать, что повышение уровня данного полипептида при ранних преждевременных родах в околоплодных водах, очевидно, связано с участием свободных радикалов, являющихся неизменными спутниками различных патологий, в том числе и при наличии бактериальной инфекции [O. Dunder et al., 2008]. У данных женщин отягощен инфекционный статус, выявленными: эндоцервицитом, кольпитом, ИППП, дисбиозом цервикального канала (таблица 13), которые приводят к повышению уровня свободных радикалов. Активность ферментов, ускоряющих синтез простагландинов, модифицируется интенсификацией свободно-радикальных процессов [O. Dunder et al., 2008].

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что при ранних преждевременных родах в околоплодных водах имеет место модификация молекулярных клеточных биорегуляторов сократительной активности матки, причём двух различных путей. С одной стороны, в результате изменений соотношений биорегуляторов, обуславливающих высокую активность ФЛА₂, с другой – увеличивающих содержание Ca²⁺ в клетках миометрия.

4.2. Роль биорегуляторов сыворотки крови рожениц в развитии ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней)

Исследования, касающиеся изученных клеточных биорегуляторов в сыворотке крови женщин с ранними преждевременными родами выявили достоверные изменения в содержании кахектина и активности р65 ядерного фактора NF-kB (таблица 28).

Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Ранние преждевременные роды (n=45) | Своевременные роды (n=47) | p ₁ |
|-------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------|
| p65ядерного фактора NF-kB (о.е./мг белка) | 15,4 [9,4;24,4] | 11,7 [10,4;13,8] | 0,012 |
| Фосфолипаза A ₂ (пг/мл) | 1691,2 [1444,5;2066,6] | 1157,6 [711,8;1609,7] | 0,132 |
| Аннексин (пг/мл) | 0,8 [0,6;0,9] | 0,6 [0,5;0,8] | 0,798 |
| Кахектин (пг/мл) | 39,5 [36,7;41,4] | 52,8 [50,6;55,6] | 0,011 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

Так уровень кахектина был снижен в 1,3 раза (p₁=0,011) относительно данных при своевременных родах (рисунок 6).

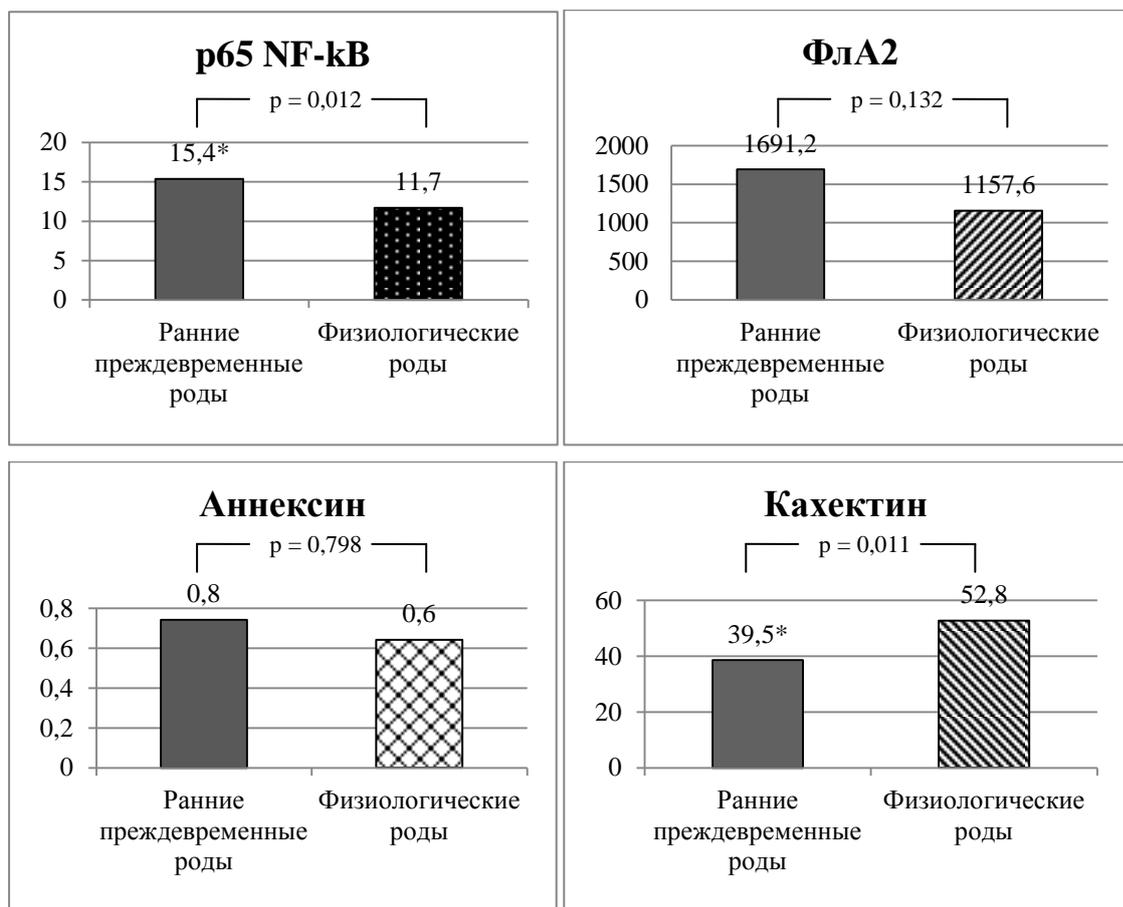


Рисунок 6 - Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней) и своевременными родами

В проведенных исследованиях активность p65 NF-kB в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными родами повышена в 1,3 раза относительно данных при своевременных родах ($p_1=0,012$).

Выполненный ROC-анализ продемонстрировал, что показатель активности p65 NF-kB в сыворотке крови у женщин в I клинической группе может служить диагностическим критерием ранних преждевременных родов (рисунок 7). Площадь под кривой (AUC) составила 0,686, чувствительность равна 64,44%, специфичность 91,49%. По шкале оценки это соответствует среднему качеству модели.

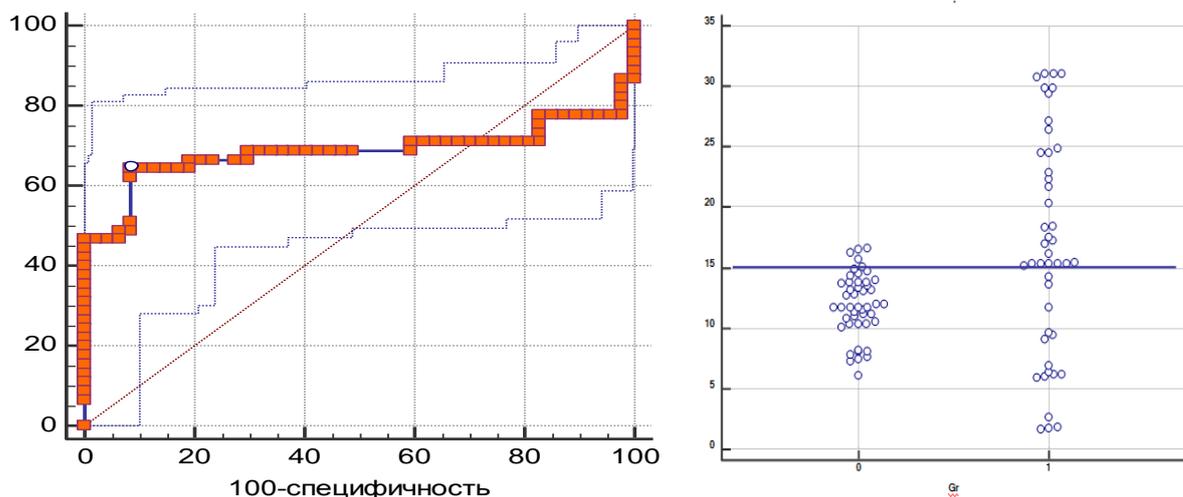


Рисунок 7 – ROC-кривая активности р65 NF-kB в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней).

В тоже время показатели активности фосфолипазы A_2 и содержания аннексина соответствовали таковым при своевременных родах (рисунок 6).

Наряду с этим было выполнено определение эндотелиальных факторов, участвующих в регуляции родовой деятельности (таблица 29).

Таблица 29

Содержание эндотелиальных факторов в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недель 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Ранние преждевременные роды n=45 | Своевременные роды n=47 | p_1 |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------|
| СЭФР А (пкг/мл) | 17,8 [14,8;19,0] | 9,6 [8,9;10,2] | 0,005 |
| NO_x (пкг/мл) | 21,6 [21,0;22,5] | 29,0 [27,3;34,3] | 0,015 |
| NO-синтаза (мкмоль/л) | 29,9 [27,8;33,2] | 44,6 [40,8;47,6] | 0,000 |

Примечание: p_1 - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

Что касается эндотелиальных факторов, то у данных женщин в сыворотке крови обнаружен высокий уровень СЭФР А, который превышал величины при своевременных родах в 1,9 раза ($p_1=0,005$) (рисунок 8).

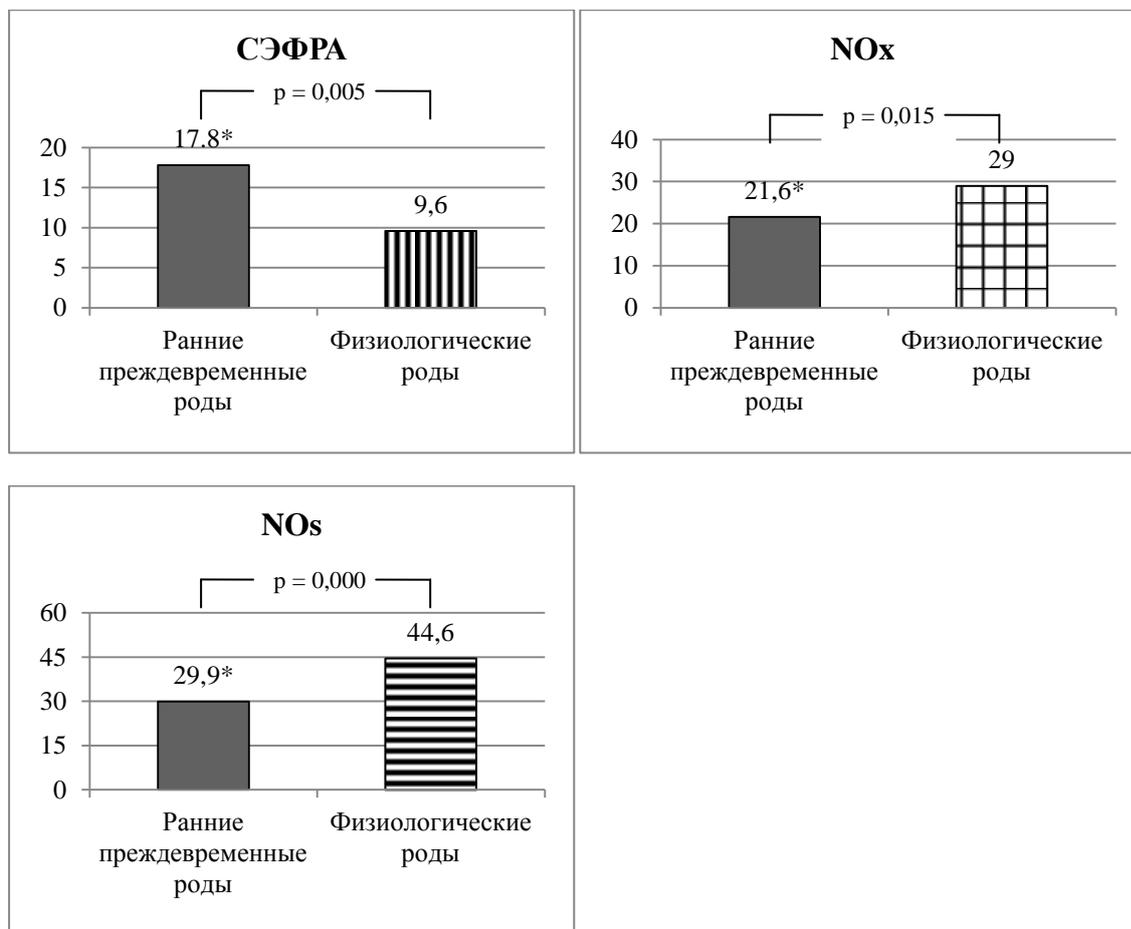


Рисунок 8 - Содержание эндотелиальных факторов в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недель 6 дней) и своевременными родами

В то время как активность NO-синтазы оказалась сниженной в 1,5 раза ($p_1=0,000$), как и уровень метаболитов оксида азота – в 1,3 раза ($p_1=0,015$) относительно данных, выявленных в сыворотке крови женщин со своевременных родами.

Проведенный ROC-анализ выявил, что уровень NO_x в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными родами является значимым для диагностики данной патологии (рисунок 9). Площадь под кривой (AUC) составила 0,943, чувствительность равна 95,56%, специфичность 87,23%. По шкале оценки данная модель соответствует отличному качеству.

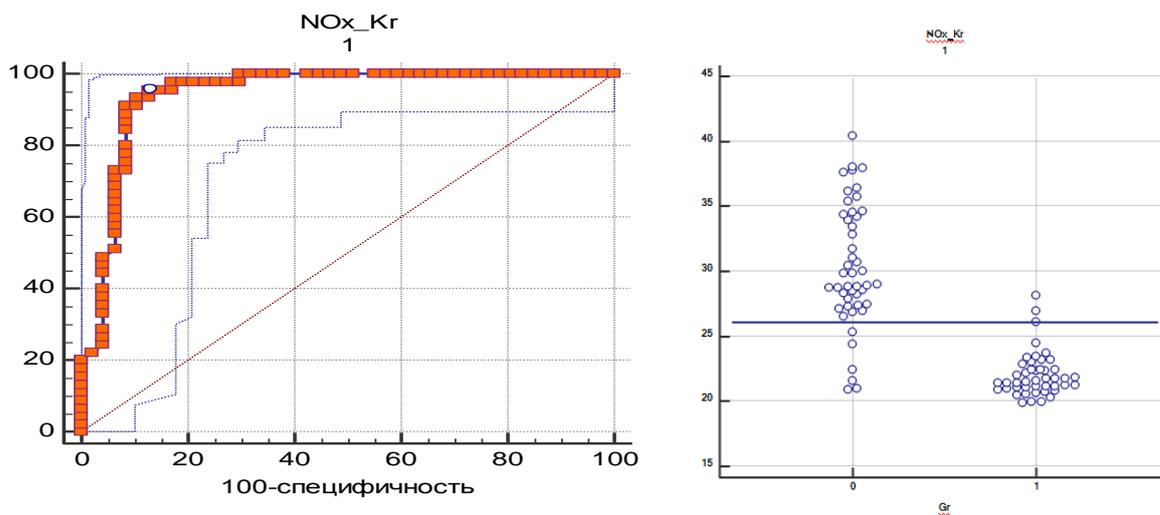


Рисунок 9 – ROC-кривая уровня NO_x в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней).

Обращает на себя внимание особенно значимое повышение продукции СЭФР А в сыворотке крови женщин при ранних преждевременных родах (почти двукратное). Этот факт является убедительным подтверждением того, что повышенная экспрессия СЭФР А обусловлена выраженной гипоксемией [А.В. Орлов, 2006] на системном уровне. На местном уровне (околоплодные воды) содержание СЭФР А увеличено почти в 3 раза. Такая выраженная синхронность роста продукции СЭФР А отражает, скорее всего, нарушение процессов ангио- и васкулогенеза в процессе гестации, обуславливающих гипоксемию [А.В. Орлов и соавт., 2004; И.И. Крукиер и соавт., 2005; С. Clapp, 2009]. Известно, что СЭФР А относят к факторам роста, обеспечивающего рост сосудов [А.М. Martin et al., 2009]. Анализируя результаты, полученные в ходе исследования, хотелось бы отметить, их полное соответствие теоретической платформе, разработанной в последнее время. СЭФР А – важнейший скрининговый маркер, определяемый в сыворотке крови, предсказывающий развитие акушерской патологии, в частности ранних преждевременных родов [К.В. Marvin, 2002].

Другие показатели вазоактивной системы оксид азота – NO- синтаза при ранних преждевременных родах были снижены.

Поскольку NO-синтаза относится к кислородзависимым ферментам, [В.П. Реутов и соавт., 1999; Ю.Н. Гончарук, 2005; Г.П. Степура, В.В. Зинчук, 2012; С.А. Ducsay, 2011] то становится очевидным, в результате чего наблюдается падение его активности, приводящее к довольно значимому снижению продукции NO-важнейшего вазодилатора [Т. Nakagawa, 2011]. С клинической точки зрения, выявленный в сыворотке крови женщин с ранними преждевременными родами высокий уровень СЭФР А и сниженный NO_x как и падение активности NO-синтазы, свидетельствуют о наличии в этом случае гипоксемии.

Наряду с общепринятым анализом полученных результатов был проведен корреляционный анализ данных при физиологической беременности и ранних преждевременных родах.

Проведенный корреляционный анализ между содержанием в сыворотке крови и в околоплодных водах изученных клеточных биорегуляторов сократительной активности матки при физиологическом течении беременности показал ряд особенностей (Приложение №1). Так, существует значимая отрицательная взаимосвязь ($r = -0,68$) между уровнем аннексина в сыворотке крови и метаболитами оксида азота в околоплодных водах, а также – кахектином околоплодных вод ($r = -0,65$). В тоже время имеет место отрицательная взаимосвязь ($r = -0,6$) содержания кахектина и активности ФЛА₂ околоплодных вод, как и умеренная положительная между аннексином сыворотки крови и активностью ФЛА₂ ($r = 0,56$). При этом обнаружено наличие умеренной положительной корреляционной связи уровня кахектина с СЭФР А сыворотки крови ($r = 0,55$), при отрицательной последнего с метаболитами оксида азота ($r = 0,57$). Наряду с этим, в околоплодных водах выявлена обратная связь между активностями субъединицы p65 NF-kB и ФЛА₂ ($r = -0,57$).

Анализируя обнаруженные взаимосвязи, можно заключить, что при физиологической беременности активность ФЛА₂ - фермента, обеспечивающего синтез простагландинов – активаторов сократительной деятельности матки, зависит от содержания в крови аннексина. Продукция последнего на системном уровне зави-

сит, (как показывают корреляции), от содержания оксида азота и кахектина. В этих условиях активность ФЛА₂ в околоплодных водах контролируется также аннексином и кахектином.

Из данного вывода следует, что при физиологической беременности важными показателями сократительной деятельности матки являются уровни аннексина и кахектина. Продукция оксида азота и СЭФР А в сыворотке крови ($r = -0,55$) свидетельствует о взаимном влиянии данных биологических соединений на их содержание, а также на необходимый (физиологический) уровень кровоснабжения в процессе родов.

Несомненный интерес представляют корреляционные связи, выявленные между содержанием изученных биологических регуляторов сократительной деятельности матки, в случае ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней) (Приложение №2). Из полученных результатов установлено наличие отрицательной связи между содержанием оксида азота сыворотки крови и активностью ФЛА₂ околоплодных вод ($r = -0,63$) и активностью p65 NF-kB сыворотки крови ($r = -0,64$).

Обратная связь наблюдается между уровнем СЭФР А и активностью субъединицы NF-kB сыворотки крови ($r = 0,66$). При этом имеет место положительная связь оксида азота околоплодных вод и активности p65 NF-kB ($r = -0,54$). Особого внимания заслуживает обнаруженная высоко значимая положительная связь активности субъединицы p65 NF-kB сыворотки крови и активности ФЛА₂ околоплодных вод ($r = 0,86$).

Обобщая данные этого фрагмента, следует отметить, что большее число корреляционных связей отмечено между активностью субъединицы p65 NF-kB и эндотелиальными факторами сыворотки (NO и СЭФР А) и околоплодными водами. Однако самая сильная положительная теснота связи наблюдается между активностью субъединицы p65 NF-kB сыворотки крови и активностью ФЛА₂ околоплодных вод ($r = 0,86$). Этот факт дает основание для использования показателя

активности субъединицы p65 NF-kB в сыворотке крови для диагностики ранних преждевременных родов.

Другие показатели корреляционного анализа свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции и о влиянии гипоксии на активность p65 NF-kB в сыворотке крови.

4.3. Значение биорегуляторов околоплодных вод в развитии преждевременных родов (34-36 недель 6 дней)

Дальнейшее исследование заключалось в изучении клеточных биорегуляторов в сыворотке крови и околоплодных водах женщин с преждевременным развитием родовой деятельности при сроке гестации 34-36 недель 6 дней.

Таблица 30

Содержание клеточных биорегуляторов в околоплодных водах у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Преждевременные роды (n=42) | Своевременные роды (n=47) | p ₂ |
|--------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| Кахектин (пкг/мл) | 76,4 [67,4;87,4] | 61,0 [56,7;64,1] | 0,021 |
| Аннексин (пкг/мл) | 0,4 [0,2;0,5] | 0,2 [0,2;0,4] | 0,199 |
| Фосфолипаза A ₂ (мкмоль/л) | 8471,9 [7157,4;9013,3] | 4193,5 [3623,1;5340,9] | 0,000 |
| p65 ядерного фактора NF-kB (о.е./мг белка) | 37,4 [26,7;48,5] | 58,0 [47,8;70,9] | 0,049 |

Примечание: p₂ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

В проведенных исследованиях в околоплодных водах у женщин с преждевременными родами уровень аннексина соответствовал показателям, характерным для группы контроля (таблица 30). При этом активность ФЛА₂ в этих усло-

виях была выше в 2 раза ($p_2=0,000$), а активность p65 NF-kB–в 1,6 раза ниже ($p_2=0,049$)

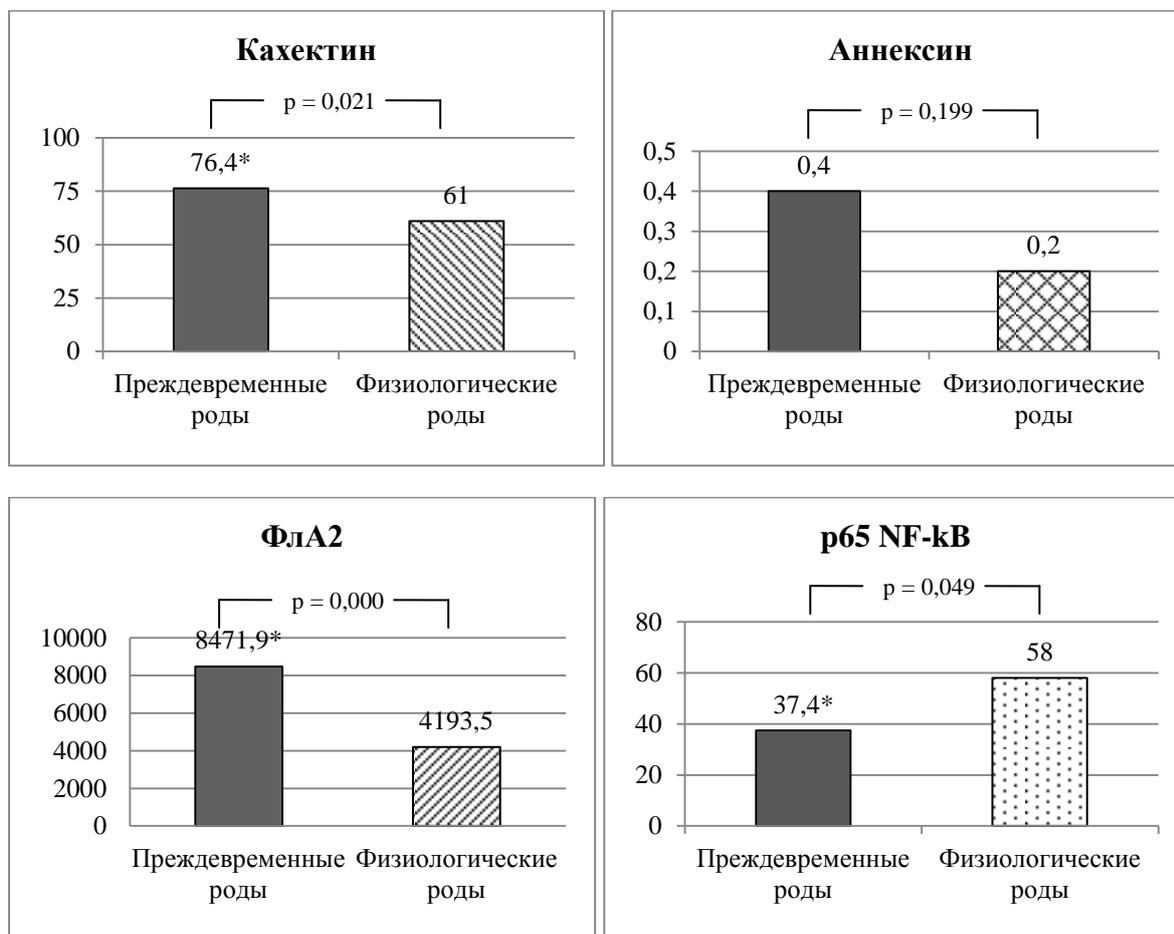


Рисунок 10 - Содержание в околоплодных водах клеточных биорегуляторов у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

Содержание кахектина в околоплодных водах превышало физиологические данные в 1,3 раза ($p_2=0,021$) (рисунок 10).

Для выработки диагностического критерия был выполнен ROC-анализ уровня кахектина в околоплодных водах у женщин с преждевременными родами (рисунок 11). Площадь под кривой (AUC) составила 0,865, чувствительность равна 78,57%, специфичность 89,36%. По шкале оценки данная модель соответствует очень хорошему качеству.

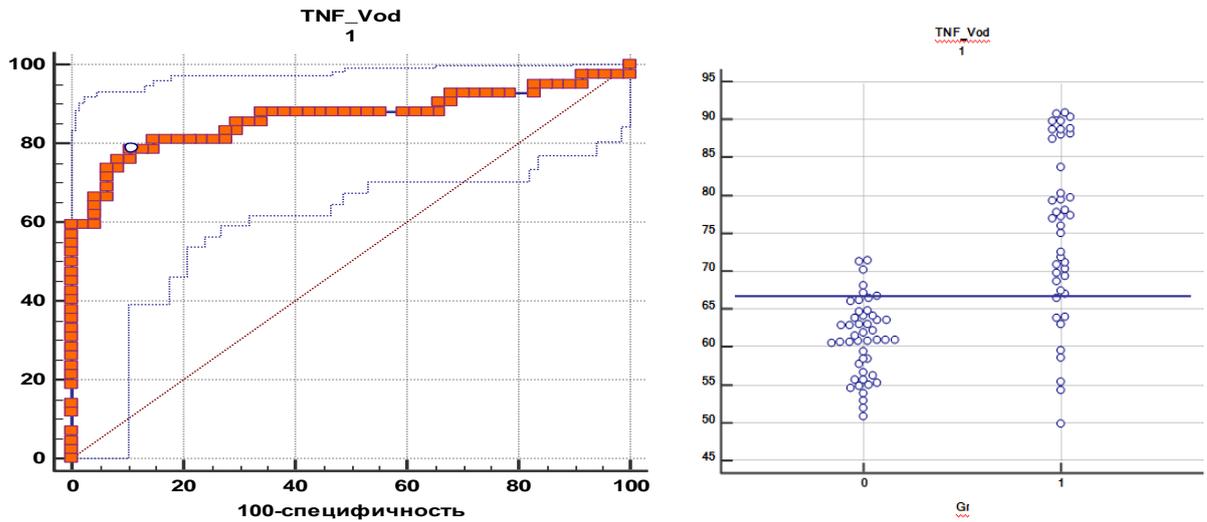


Рисунок 11 – ROC-кривая уровня кахектина в околоплодных водах у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней).

Таким образом, развитие преждевременных родов в 34-36 недель 6 дней гестации, исходя из полученных результатов исследования, происходит на фоне изменения количественных показателей кахектина, активности ФЛА₂ и p65 NF-κB, участвующих в регуляции сократительной деятельности матки (рисунок 12).

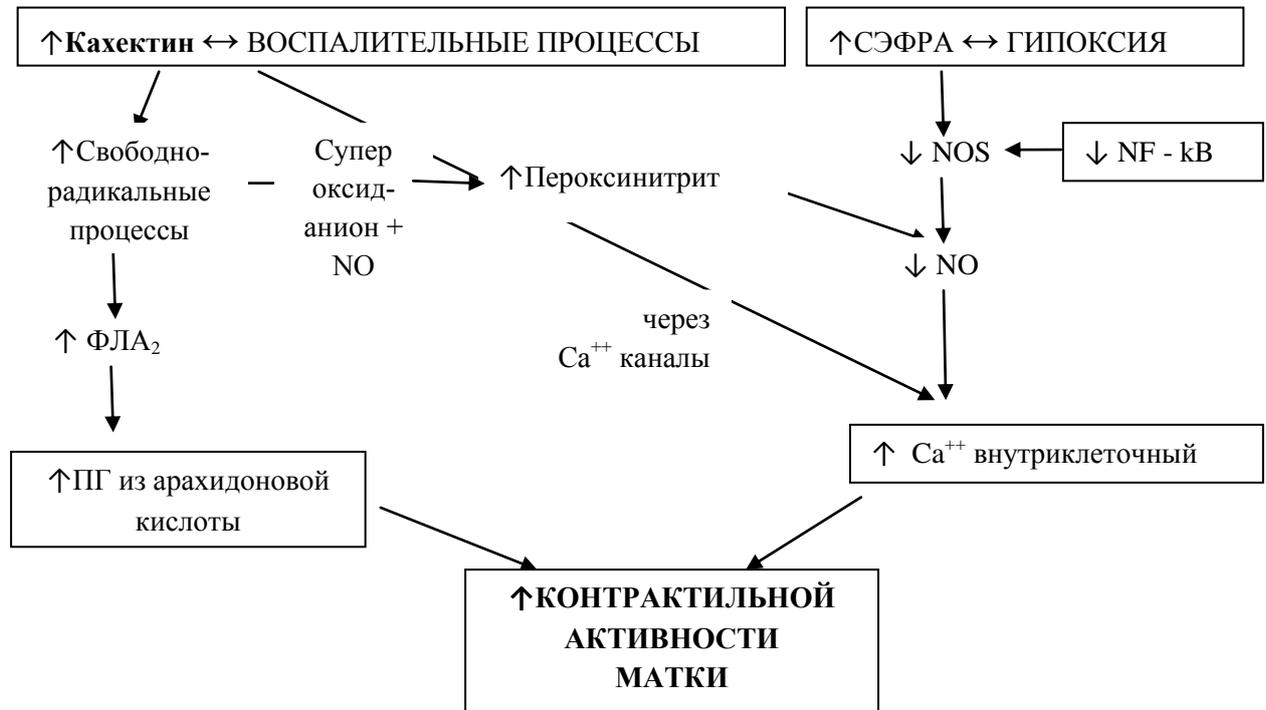


Рисунок 12 - Механизм развития преждевременных родов (34-36 недель 6 дней).

Учитывая выраженную особую роль эндотелиальных факторов в поддержании необходимого уровня внутриклеточного кальция, нами изучено содержание данных соединений в околоплодных водах женщин с преждевременными родами (таблица 31).

Таблица 31

Содержание эндотелиальных факторов в околоплодных водах у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Преждевременные роды (n=42) | Своевременные роды (n=47) | p ₂ |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| СЭФР А (пкг/мл) | 11,3 [10,6;12,1] | 0,9 [0,8;1,0] | 0,000 |
| NO _x (пкг/мл) | 11,0 [10,2;11,5] | 13,1 [11,9;14,1] | 0,016 |
| NO-синтаза (мкмоль/л) | 5,8 [5,4;6,6] | 11,3 [10,5;12,3] | 0,000 |

Примечание: p₂ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

Сравнительный анализ эндотелиальных факторов околоплодных вод при своевременных родах и преждевременных в 34-36 недель 6 дней показал, что уровень СЭФР А увеличен относительно нормы в 12,6 раза (p₂=0,000), содержание NO_x снижено – в 1,2 раза (p₂=0,016), как и активность NO-синтазы – в 1,9 раза (p₂=0,000) (рисунок 13).

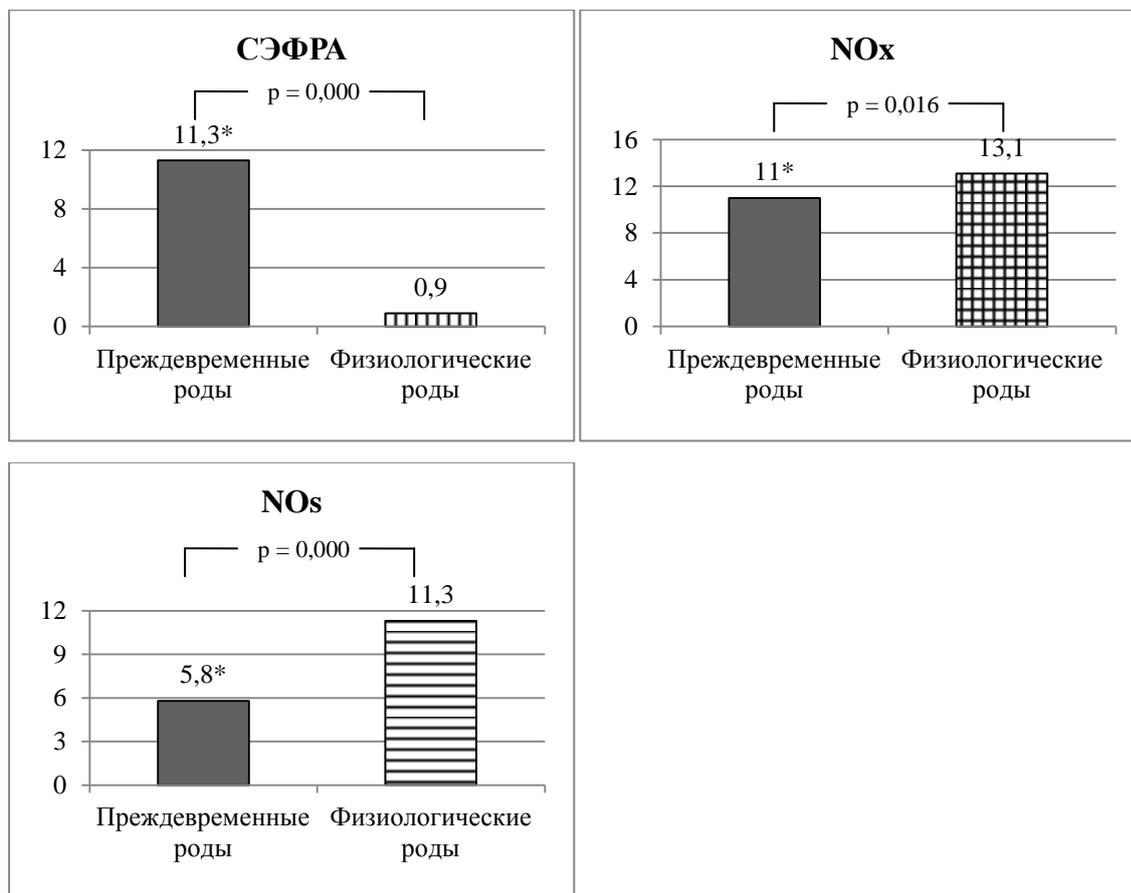


Рисунок 13 - Содержание эндотелиальных факторов в околоплодных водах у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

Для анализа полученных результатов у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней) также был использован математический прием коррелятивных связей, изученных клеточных биорегуляторов сократительной активности матки (Приложение №3).

Изучение корреляционных взаимосвязей клеточных биорегуляторов у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней) показало наличие умеренной тесноты связи между активностью p65 NF-kB сыворотки крови и аннексином околоплодных вод ($r=0,55$). Такой же уровень корреляции обнаружен для оксида азота околоплодных вод и ФЛА₂ ($r=0,55$). В тоже время в околоплодных водах имела место обратная взаимосвязь уровня СЭФР А и активности ФЛА₂ ($r=-0,61$). Для сыворотки крови характерным оказалась отрицательная корреляция величины СЭФР А и ФЛА₂ ($r=-0,70$) околоплодных вод, но положительная между содержанием СЭФР А и активностью p65 NF-kB околоплодных вод ($r=0,7$).

Менее значимая отрицательная теснота связи обнаружена между уровнем СЭФР А околоплодных вод и активностью p65 NF-kB ($r = -0,68$) сыворотки крови. Незначительная взаимосвязь еще выявлена между содержанием кахектина околоплодных вод и активностью p65 NF-kB сыворотки крови ($r=0,57$). Из представленных корреляционных данных видно, что уровень СЭФР А околоплодных вод незначительно влияет на продукцию аннексина, активность ФЛА₂ и p65 NF-kB. Важно, однако то, что при повышении содержания кахектина околоплодных вод увеличивается активность p65 NF-kB (положительная корреляция), позволяющее полагать о роли инфекционного фактора в стимуляции роста кахектина при преждевременных родах (34-36 недель 6 дней).

Далее интересно провести сопоставление результатов исследования околоплодных вод при ранних преждевременных родах (28-33 недели 6 дней) и преждевременных родах (34-36 недель 6 дней).

В ходе диссертационного исследования выявлено, что в околоплодных водах у женщин как с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней), так и в сроки 34-36 недель 6 дней обнаружен повышенный уровень кахектина и увеличение активности ФЛА₂.

В тоже время имели место разнонаправленные изменения касающиеся содержания аннексина и активности p65 ядерного фактора NF-kB. Если при ранних преждевременных родах наблюдался высокий уровень аннексина и соответствие активности p65 NF-kB физиологическим данным, то в случае преждевременных родов в 34-36 недель 6 дней в околоплодных водах концентрация аннексина оказалась равной нормальным величинам, в то время как активность p65 NF-kB была сниженной (таблицы 26,30).

Этот факт – снижение активности p65 ядерного фактора NF-kB в случае преждевременных родов в 34-36 недель 6 дней, имеет особое значение. Прежде всего, падение его активности в околоплодных водах объясняется, появлением в этих условиях селективного ингибитора - супрессора метастазирования рака молочной железы [M. Cicek, 2005; Y. Liu, 2006; P.A. Phadke, 2006; R.S. Samant, 2007;

К.S. Vaidya, 2008]. Последний подавляет активность NF-kB и приводит к угнетению синтеза NO-синтазы, и как следствие, к уменьшению продукции оксида азота [Т.Н. Погорелова и соавт., 2012].

В результате проведенного исследования отмечены наиболее значимые изменения в содержании уровня СЭФР А как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови. Причём имело место повышение его экспрессии в амниотической жидкости в 4,2 раза при преждевременных родах (34-36 недель 6 дней) по сравнению с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней) (таблицы 27, 31).

4.4. Значение биорегуляторов сыворотки крови рожениц в развитии преждевременных родов (34-36 недель 6 дней)

Следуя тактике проведения научного исследования у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней) нами были выполнены определения изучаемых клеточных биорегуляторов в сыворотке крови (таблица 32).

Таблица 32

Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Преждевременные роды (n=42) | Своевременные роды (n=47) | p ₂ |
|--------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| Кахектин (пкг/мл) | 78,1 [74,4;84,0] | 52,8 [50,6;55,6] | 0,004 |
| Аннексин (пкг/мл) | 0,7 [0,6;1,0] | 0,6 [0,5;0,8] | 1,00 |
| Фосфолипаза А ₂ (мкмоль/л) | 2238,1 [1951,7;2409,1] | 1157,0 [711,8;1609,7] | 0,001 |
| p65 ядерного фактора NF-kB (о.е./мг белка) | 8,4 [5,0;11,0] | 11,7 [10,4;13,8] | 0,026 |

Примечание: p₂ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

В полученных результатах исследования при преждевременных родах содержание аннексина в сыворотке крови женщин соответствовало физиологическим данным ($p_2=1,00$) (рисунок 14).

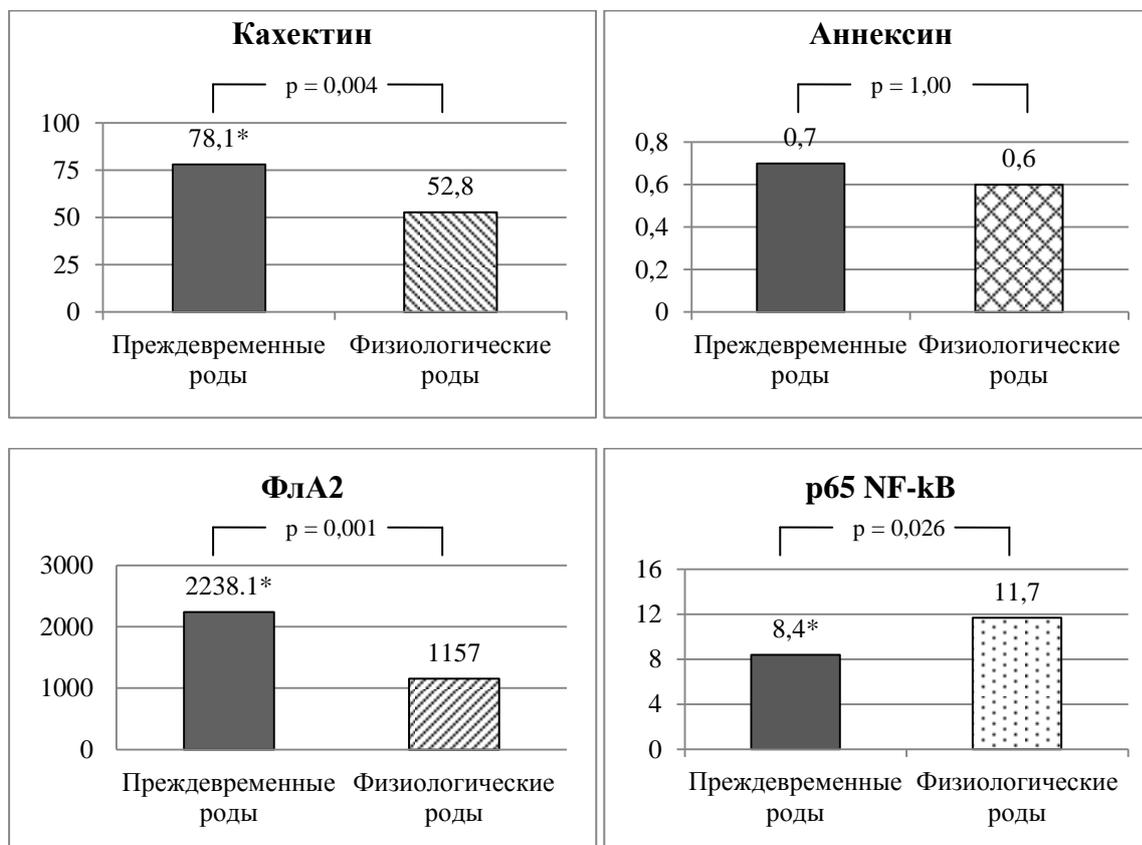


Рисунок 14 - Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами.

В сыворотке крови активность субъединицы P65 ядерного фактора NF-kB снижена в 1,4 раза ($p_2=0,026$).

При этом имеет место увеличение содержания кахектина почти в 1,5 раза ($p_2=0,004$), в то время как активность ФЛА₂ была увеличена в 1,9 раза ($p_2=0,001$).

По результатам ROC-анализа выявлено, что уровень кахектина в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами является диагностическим критерием данной патологии (рисунок 15). Площадь под кривой (AUC) равна 1,0, чувствительность равна 100%, специфичность 100%. По шкале оценки данная модель соответствует отличному качеству.

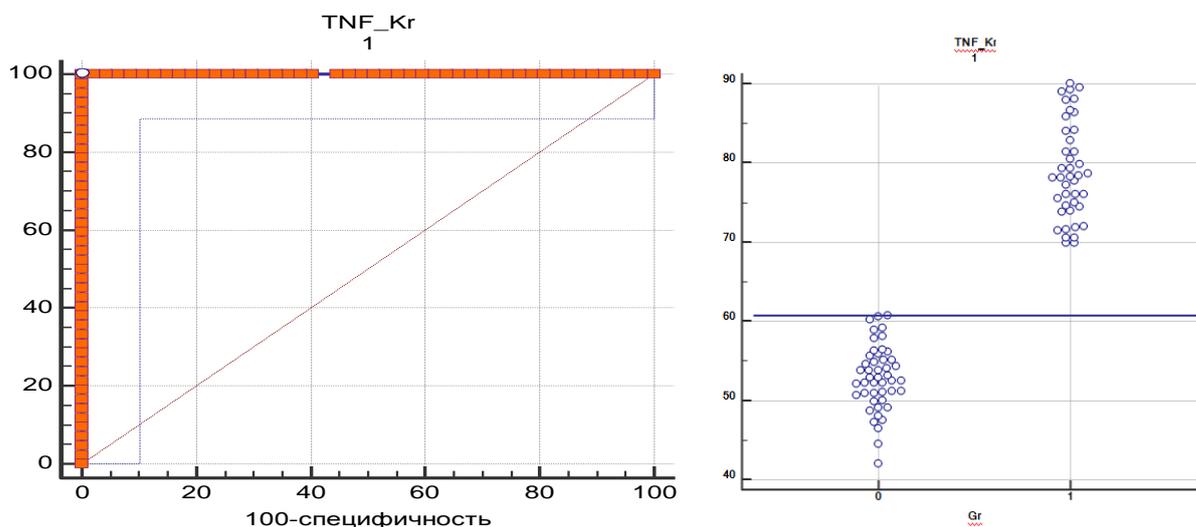


Рисунок 15 – ROC-кривая уровня кахектина в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней).

ROC-анализ уровня ФЛА₂ в сыворотке крови у пациенток II клинической группы выявил, что данный показатель можно использовать как диагностический критерий, так как площадь под кривой (AUC) составила 0,925, чувствительность равна 83,33%, специфичность 85,11% (рисунок 16). Шкала оценки характеризует данную модель как с отличным качеством.

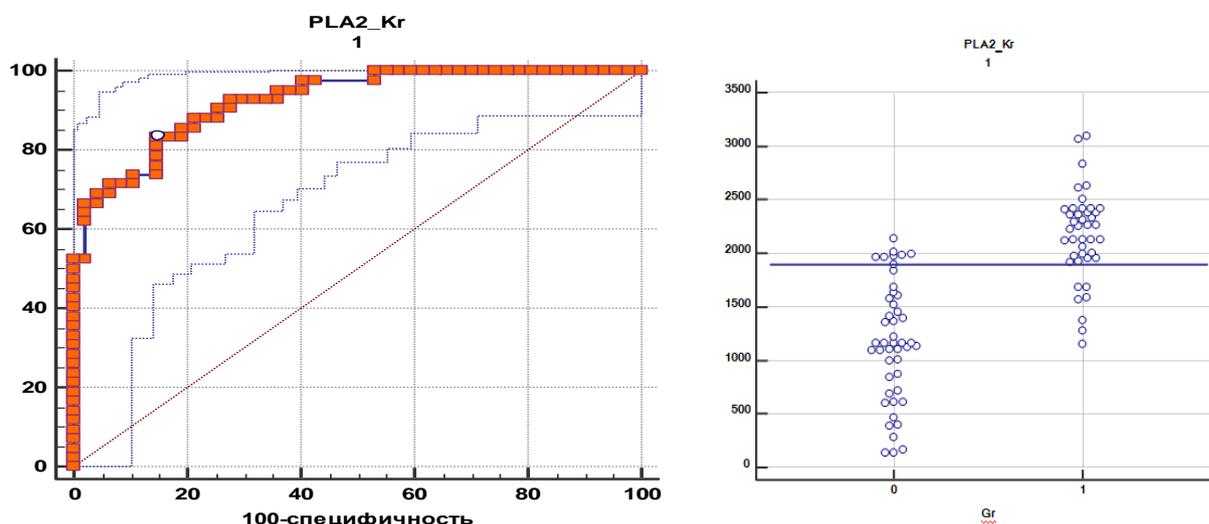


Рисунок 16 – ROC-кривая активности ФЛА₂ в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней).

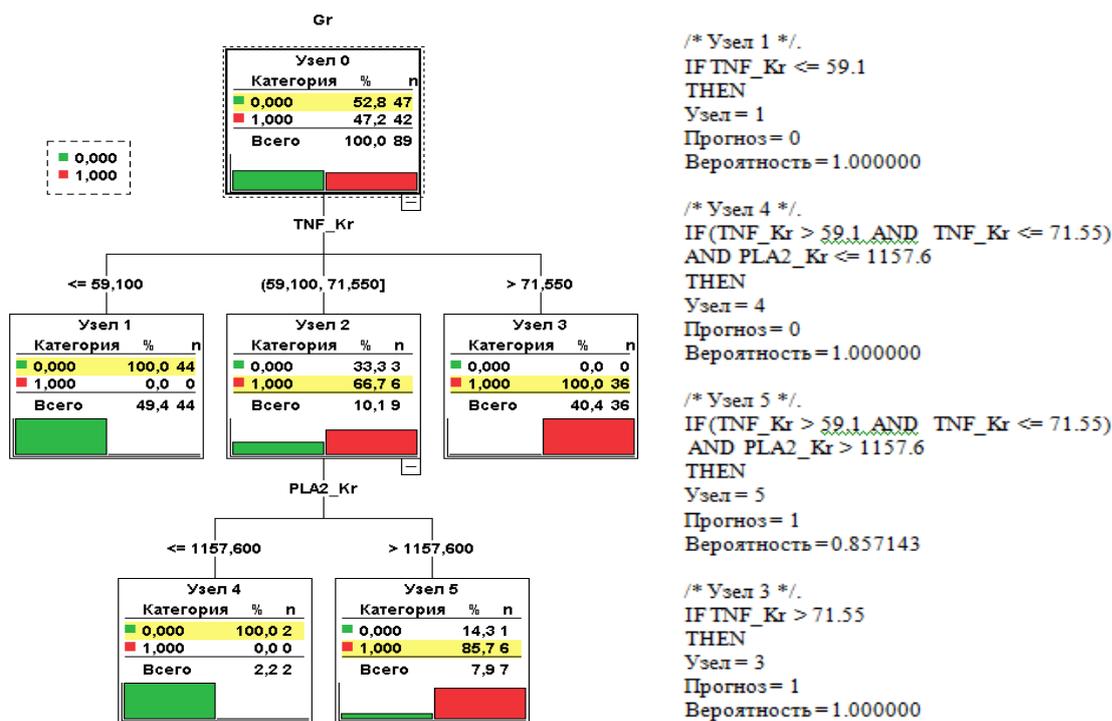
Специфика метаболизма молекулярных биорегуляторов контрактальной активности матки в сыворотке крови у рожениц с преждевременными родами характеризуется однонаправленным изменением в виде повышения содержания

уровня кахектина и активности фосфолипазы А₂, чего не наблюдается в сыворотке крови у пациенток с ранними преждевременными родами.

Поэтому для разработки диагностических критериев преждевременных родов были выбраны вышеуказанные показатели с применением метода «Дерева решений», который более точен для диагностики в медицине, так как в своих расчетах применяет не только линейные уравнения (рисунок 16).

Сводка для модели

| Спецификации | Метод построения | ИСЧЕРПЫВАЮЩИЙ CHAID |
|--------------|-------------------------------------------------------|---------------------|
| | Зависимая переменная | Gr |
| | Независимые переменные | PLA2_Kr, TNF_Kr |
| | Проверка | Нет |
| | Максимальное количество уровней | 6 |
| | Минимальное количество наблюдений в родительском узле | 4 |
| | Минимальное количество наблюдений в дочернем узле | 2 |
| Результаты | Включены независимые переменные | TNF_Kr, PLA2_Kr |
| | Число узлов | 6 |
| | Число конечных узлов | 4 |
| | Глубина | 2 |



Классификация

| Наблюдаемые | Предсказанные | | Процент правильных |
|-----------------------|---------------|-------|--------------------|
| | 0 | 1 | |
| 0 | 46 | 1 | 97,9% |
| 1 | 0 | 42 | 100,0% |
| Общая процентная доля | 51,7% | 48,3% | 98,9% |

Примечание: где 0 – группа контроля (своевременные роды), 1 – группа II (преждевременные роды).

Рисунок 16 - «Дерева решений» для показателей кахектина и ФЛА в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней)

Разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови. При его величине выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды, если величина уровня кахектина попадает в интервал 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы А₂. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

Так же были изучены в сыворотке крови женщин с преждевременными родами в 34-36 недель 6 дней эндотелиальные факторы клеточной регуляции сократительной активности матки (таблица 33).

Таблица 33

Содержание эндотелиальных факторов в сыворотке у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

| Показатель | Преждевременные роды (n=42) | Своевременные роды (n=47) | p ₂ |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| СЭФР А (пкг/мл) | 33,8 [31,6;36,9] | 9,6 [8,9;10,2] | 0,000 |
| NO _x (пкг/мл) | 20,4 [20,0;21,6] | 29,0 [27,3;34,3] | 0,014 |
| NO-синтаза (мкмоль/л) | 28,2 [26,1;31,1] | 44,6 [40,8;47,6] | 0,000 |

Примечание: p₂ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля.

Из изученных факторов наибольшие изменения выявлены для СЭФР А. Его содержание было увеличено в 3,5 раза относительно своевременных родов (p₂=0,000).

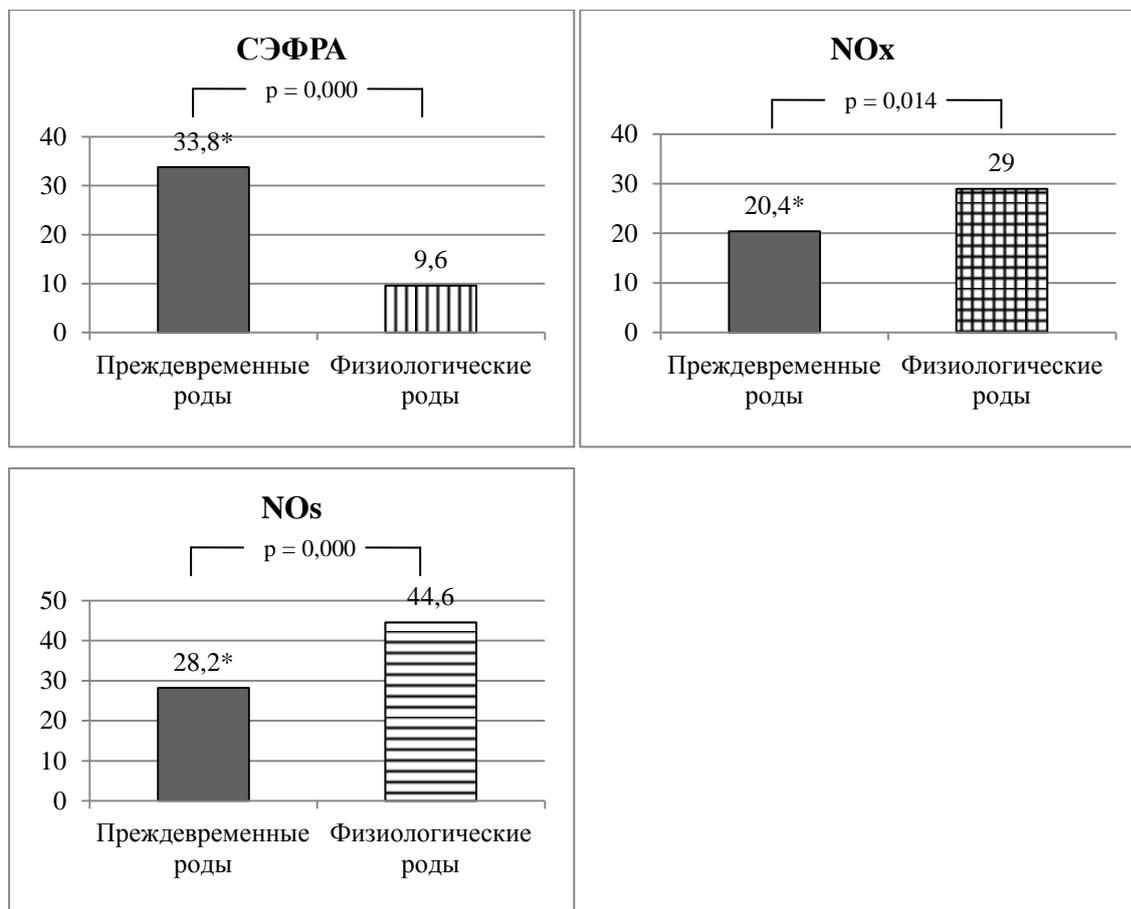


Рисунок 17 - Содержание эндотелиальных факторов в сыворотке у женщин с преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами.

В проведенных исследованиях при преждевременных родах метаболиты оксида азота в сыворотке крови оказались сниженными – в 1,4 раза по сравнению с группой контроля ($p_2=0,014$) (рисунок 17).

ROC-анализ уровня NO_x сыворотки крови у женщин с преждевременными родами показал, что может быть использован как диагностический критерий. (рисунок 18). Площадь под кривой (AUC) составила 0,927, чувствительность равна 85,71%, специфичность 85,11%. По шкале оценки данная модель соответствует отличному качеству.

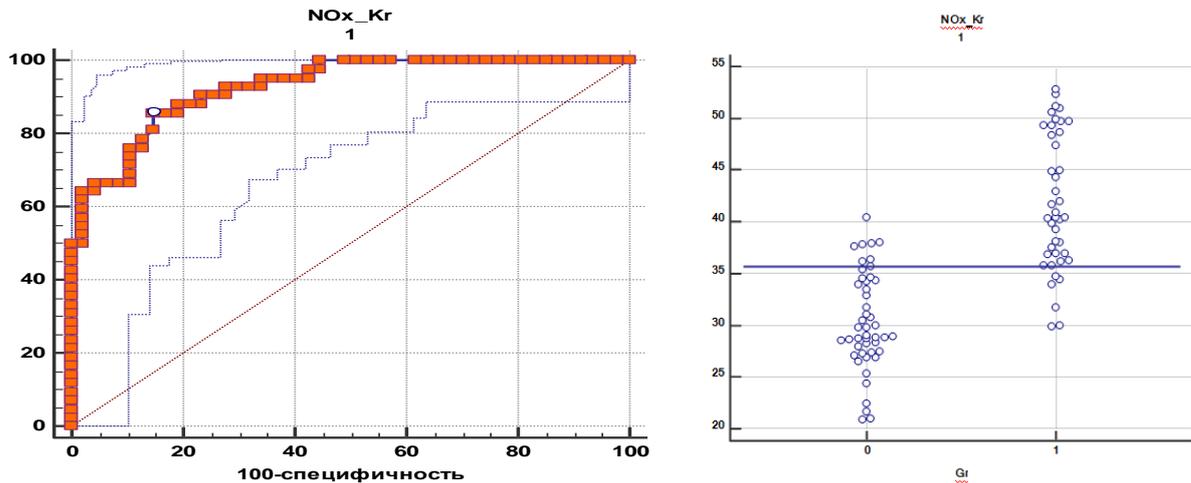


Рисунок 18 – ROC-кривая активности NO_x в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней).

При этом активность NO-синтазы также была ниже таковой при своевременных родах в 1,6 раза (рисунок 17).

В ходе проведения диссертационного исследования было проведено сравнение особенностей биорегуляторов сократительной активности матки при ранних преждевременных и преждевременных родах с применением статистического анализа.

При сравнении содержания эндотелиальных биорегуляторов в околоплодных водах у пациенток I и II групп отмечают однонаправленные изменения в виде повышения уровня СЭФР А, снижения уровня NO_x и снижения уровня NO-синтазы (таблица 34).

Содержание эндотелиальных факторов в околоплодных водах и в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней), преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

| Среда | Показатель | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед. (n=45) | p ₁ | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | p ₂ | p ₃ | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) |
|-------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| Околоплодные воды | СЭФР А (пкг/мл) | 2,6±0,1 | 0,005 | 11,1±0,4 | 0,00001 | 0,000 | 0,9±0,1 |
| | NO _x (пкг/мл) | 9,5±0,2 | 0,013 | 11,0±0,2 | 0,015953 | 0,000 | 13,2±0,4 |
| | NO-синтаза (мкмоль/л) | 5,9±0,2 | 0,0001 | 6,0±0,2 | 0,000014 | 1,00 | 11,2±0,3 |
| Сыворотка крови | СЭФР А (пкг/мл) | 17,0±0,8 | 0,005 | 33,0±1,1 | 0,0001 | 0,000 | 9,7±0,3 |
| | NO _x (пкг/мл) | 22,2±0,5 | 0,01 | 20,2±1,8 | 0,01 | 0,000 | 30,5±1,4 |
| | NO-синтаза (мкмоль/л) | 29,5±1,3 | 0,0001 | 17,2±1,8 | 0,01 | 0,000 | 44,1 ±1,4 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными II группы.

При этом уровень СЭФР А в околоплодных водах при преждевременных родах в 4,3 раза выше, уровень NO_x в 1,2 раза выше, чем при ранних преждевременных родах (p₃=0,000, p₃=0,000 соответственно). Активность NO-синтазы в околоплодных водах одинаково снижена, как при преждевременных, так и при ранних преждевременных родах, что подтверждает отсутствие статистической значимости между этими величинами.

При анализе эндотелиальных биорегуляторов в сыворотке крови у пациенток I и II групп было выявлено, что уровень СЭФР А при преждевременных родах выше в 1,9 раза по сравнению с ранними преждевременными родами (p₃=0,000) (таблица 34). Как указывалось ранее, высокий уровень СЭФР А является показателем гипоксемии. Вышеизложенные данные убеждают в том, что при преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней гипоксическое состояние более выражено, чем при ранних преждевременных родах.

Сопоставление уровня оксида азота в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными и преждевременными родами показало снижение уровня NO_x в 1,1 раза при преждевременных родах ($p_3=0,000$) (рисунок 19). Активность NO_s у пациенток с ранними преждевременными родами была в 1,7 раза выше, чем при преждевременных родах.

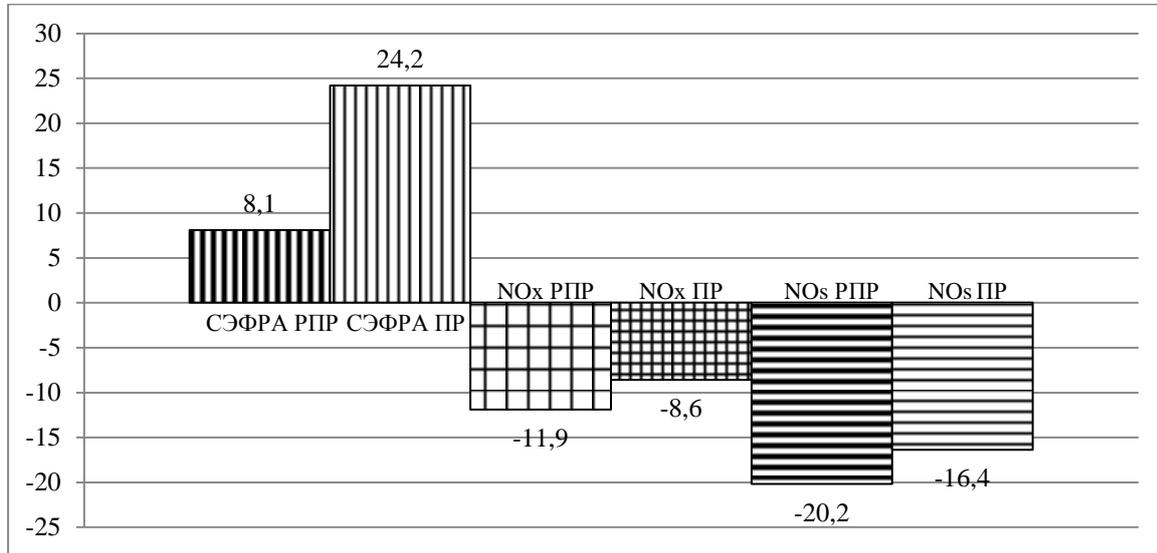


Рисунок 19 - Изменение содержания эндотелиальных факторов в сыворотке крови у женщин с преждевременными (34-36 недели 6 дней) и ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней)

При проведении исследования был проведен сравнительный анализ клеточных биорегуляторов сократительной активности матки в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц с ранними преждевременными и преждевременными родами (таблица 35).

Содержание клеточных биорегуляторов в околоплодных водах и в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней), преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами

| Среда | Показатель | Ранние преждевременные роды 28-33 ⁶ нед. (n=45) | p ₁ | Преждевременные роды 34-36 ⁶ нед (n=42) | p ₂ | p ₃ | Своевременные роды 37-40 нед (n=47) |
|-------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| Околоплодные воды | Кахектин (пг/мл) | 87,9±1,8 | 0,00001 | 75,2±3,5 | 0,02 | 0,000 | 60,7±1,7 |
| | Аннексин(пг/мл) | 0,517±0,072 | 0,0005 | 0,365±0,054 | 0,2 | 0,001 | 0,245±0,065 |
| | Фосфолипаза А ₂ (пг/мл) | 7973,0±526,0 | 0,0002 | 8940,0±373,0 | 0,0002 | 1,00 | 3867,0±373,0 |
| | p65 ядерного фактора NF-kB (о.с./мг белка) | 52,5±8,3 | 0,99 | 37,1±6,0 | 0,04 | 0,003 | 58,0±6,5 |
| Сыворотка крови | Кахектин (пг/мл) | 38,6±1,5 | 0,01 | 78,5±1,7 | 0,004 | 0,000 | 52,7±1,4 |
| | Аннексин(пг/мл) | 0,743±0,036 | 0,8 | 0,587±0,095 | 0,5 | 1,00 | 0,641±0,061 |
| | Фосфолипаза А ₂ (пг/мл) | 1790,0±173,0 | 0,13 | 2192,0±111 | 0,0009 | 0,002 | 1158,0±194,0 |
| | p65 ядерного фактора NF-kB (о.с./мг белка) | 15,4±2,8 | 0,01 | 6,3±1,6 | 0,03 | 0,000 | 11,7±0,9 |

Примечание: p₁ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными группы контроля, p₂ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II группы по сравнению с данными группы контроля, p₃ - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными II группы.

При сопоставлении содержания клеточных биорегуляторов в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными и преждевременными родами выявлено, что статистически значимые различия получены для уровня аннексина, кахектина, активности NF-kB. При этом уровень аннексина и активность p65 NF-kB в 1,4 раза, а кахектина в 1,2 раза выше при ранних преждевременных родах (p₃=0,001, p₃=0,003, p₃=0,000 соответственно). Активность фосфолипазы А₂ одинаково повышена как у женщин с ранними преждевременными, так и с преждевременными родами, что подтверждается отсутствием статистической значимости при сравнении.

При сравнительном анализе содержания клеточных биорегуляторов в сыворотке крови у пациенток I и II групп выявлено отсутствие различий в содержа-

нии аннексина ($p_3=1,00$). Уровень кахектина у женщин с преждевременными родами в 2 раза, активность фосфолипазы A_2 в 1,2 раза выше, чем у женщин с ранними преждевременными родами ($p_3=0,000$, $p_3=0,002$ соответственно). Активность $p65$ NF- κ B в сыворотке крови у женщин I группы в 2,4 раза выше, чем у женщин II группы.

Изменения в околоплодных водах были обусловлены различными факторами. При преждевременных родах отмечается снижение активности субъединицы $p65$ транскрипционного фактора NF- κ B в околоплодных водах, а при ранних преждевременных родах активность субъединицы $p65$ фактора NF- κ B соответствует физиологическому уровню (Приложение №5). Выявленный низкий уровень оксида азота (NO_x) в амниотической жидкости при преждевременных родах (34-36 недель 6 дней) обусловлен низким уровнем субъединицы $p65$ фактора NF- κ B и наличием высокого уровня гипоксемии, показателем чего является высокий уровень СЭФР А, а при ранних преждевременных родах снижение NO_x является результатом действия только гипоксии.

Ведущим фактором генерации оксида азота (NO_x) является NO-синтаза, активность которой в условиях преждевременных родов (34-36 недель 6 дней) снижена и в сыворотке крови и в амниотической жидкости. Анемия, которая осложнила гестацию у этих женщин в 19% случаев, по нашему мнению, может являться еще одним фактором, вызывающим снижение активности NO-синтазы. Высказанное предположение подтверждается данными Е.А. Рокотянской (2009).

По данным литературы, биохимическая трансформация L-аргинина в оксид азота происходит только в присутствии кислорода [В.П. Реутов, 2002; М.С. Северина, 2007], недостаточность которого, без сомнений, выражена у данного контингента пациенток. Имеющая место кислородная недостаточность замедляет выработку оксида азота у женщин с преждевременными родами в 34-36 недель 6 дней, так как NO вступает в реакцию с супероксиданионом (O_2^-), с образованием пероксинитрита. При этом выявленный низкий уровень NO, зависящий от активности NO-синтазы, и контролирующийся в физиологических условиях процесс эли-

минации ионов кальция из клеток, в данных условиях ограничивает выход Ca^{2+} из клеток миометрия. В тоже время другим фактором, способствующим повышению содержания Ca^{2+} в клетках миометрия является кахектин, опосредованно контролирующий работу Ca^{2+} каналов. Изменение его биосинтеза при преждевременных родах нарушает физиологический баланс кальция внутри- и вне клетки [Б.Г.Ермошенко и соавт., 2003; V. Sadlonov et al., 2011]. Обнаруженное снижение активности NO - синтазы и NO_x в околоплодных водах и сыворотке крови в I-ой и во II-ой группе обследованных женщин играет значительную роль в преждевременном развитии сократительной активности матки [В.В. Ковалёв и соавт., 2010; E. Monir-Bishty et al., 2003].

При ранних преждевременных родах увеличение активности ФЛА₂ в амниотической жидкости обусловлено высоким уровнем аннексина (липокортин), который контролирует её функцию. Последняя реализуется с участием данного полипептида, обеспечивая доступ ФЛА₂ к полиненасыщенным жирным кислотам мембран, и, в частности, к арахидоновой кислоте, усиливая синтез простагландинов, одного из факторов сократительной активности матки.

При преждевременных родах высокая активность ФЛА₂, по-видимому, является результатом только воспалительного процесса. Подтверждением последнего положения является высокий уровень кахектина (мощного провоспалительного цитокина) как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови. Как указывалось ранее, интенсификация свободно-радикальных процессов модифицирует активность ферментов, ускоряющих синтез простагландинов [O.Dundar et al., 2008].

Сопоставление результатов исследования эндотелиальных факторов околоплодных вод и сыворотки крови показало идентичность характера изменений, выявленных при сроке гестации 34-36 недель 6 дней.

Повышение экспрессии СЭФР А в сыворотке крови и снижение содержания метаболитов оксида азота и активности NO-синтазы свидетельствуют, что как на местном уровне (околоплодные воды), так и на системном уровне (сыворотка крови) наблюдается гипоксия. Причём особенно значимые изменения наблюда-

лись в околоплодных водах. Так уровень СЭФР А превышал физиологические данные в 12,6 раза ($p_2=0,000$), а величину при ранних преждевременных родах – в 4,2 раза ($p_1=0,005$) (Приложение №4). Вышеуказанные результаты, полученные в ходе диссертационной работы, дают возможность продемонстрировать исключительное значение СЭФР А в диагностике гипоксического состояния при преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней, и прогнозировать нарушение генерации оксида азота, обусловленного снижением активности NO-синтазы в этих условиях.

Результаты, полученные в процессе исследований, позволяют отметить определённые особенности метаболомных изменений изученных биорегуляторов сократительной активности матки при ранних преждевременных родах в 28-33 недели 6 дней гестации и преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней.

В первом случае в амниотической жидкости высокая активность ФЛА₂ (основного фактора увеличения синтеза простагландинов) обусловлена не только повышением кахектина, но и значительным содержанием аннексина (Приложение №6,7) (рисунок 20). В то время как повышенная активность ФЛА₂ в околоплодных водах женщин с преждевременными родами в 34-36 недель 6 дней – результат действия только высокого уровня кахектина, характеризующего активацию свободно-радикальных процессов, активирующих ферменты синтеза простагландинов, в частности ФЛА₂ (Приложение №8).

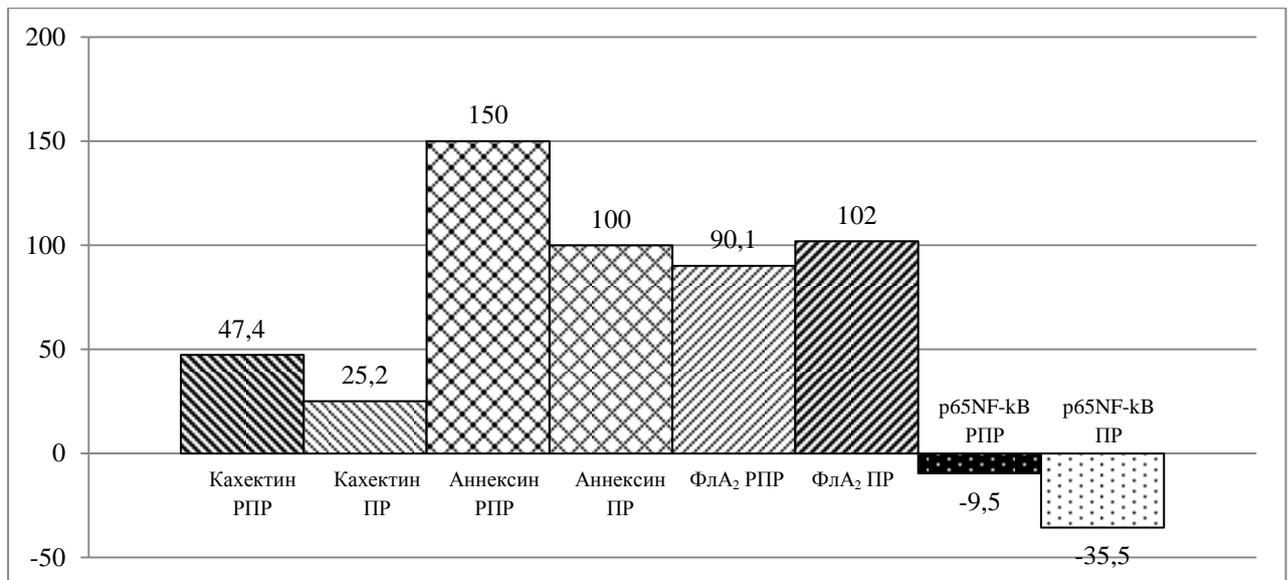


Рисунок 20 - Изменение клеточных биорегуляторов (в % к контролю) в околоплодных водах у женщин с преждевременными (34-36 недели 6 дней) и ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней)

Другими метаболическими нарушениями в околоплодных водах, способствующими развитию преждевременных родов, являются изменения в содержании эндотелиальных компонентов. При изучении эндотелиальных биорегуляторов у женщин I группы с ранними преждевременными родами и II группы с преждевременными родами в околоплодных водах отмечались идентичные изменения: уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста А повышен, а активность NO-синтазы и уровень метаболитов оксида азота NO_x снижены (Приложение №9,10,11) (рисунок 21).

При ранних преждевременных родах 28-33 недели 6 дней, как и при преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней снижение генерации NO и высокий уровень кахектина обуславливают сокращение миомерия в результате их дисбаланса, приводящего к нарастанию внутриклеточного содержания ионов кальция. Процессы регуляции активности нитроксидсинтазы, катализирующей образование оксида азота из L-аргинина, имеют важное значение в его продукции [В.В. Зинчук, 2003; V. Kolb-Bachofen, 2008; S.M. Morris, 2009]. В полученных нами данных снижение активности NO-синтазы при ранних преждевременных родах развивается под действием гипоксического состояния (СЭФР А выше в 4,2 раза

($p_1=0,005$)), а в случае преждевременных родов в 34-36 недель 6 дней оно является не только результатом гипоксии, но и падением синтеза NO-синтазы, обусловленное значительным снижением активности р65 NF-kB [Т.Н. Погорелова и соавт., 2012].

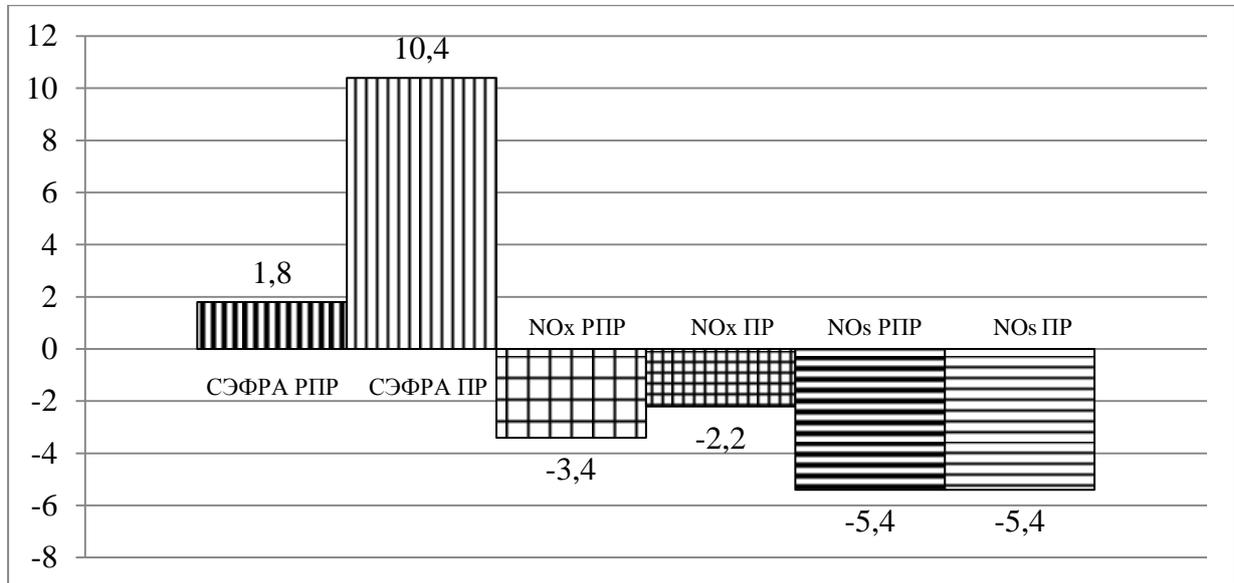


Рисунок 21 - Изменение содержания эндотелиальных факторов в околоплодных водах у женщин с преждевременными (34-36 недели 6 дней) и ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней)

Результаты исследования клеточных регуляторов сократительной активности матки в сыворотке крови (системный уровень) (уровень кахектина, аннексина, активность фосфолипазы A_2) показали менее выраженные изменения в случае ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней) по сравнению с преждевременными (34-36 недель 6 дней) (Приложение №12,13,14) (рисунок 22).

Так, более высокие показатели были характерны для преждевременных родов (34-36 недель 6 дней), в частности обнаружен высокий уровень СЭФР А, кахектина, активности ФЛА₂.

Что касается уровня Р65 ядерного фактора NF-kB, то его показатели были значительно ниже данных при ранних преждевременных родах (Приложение №15).

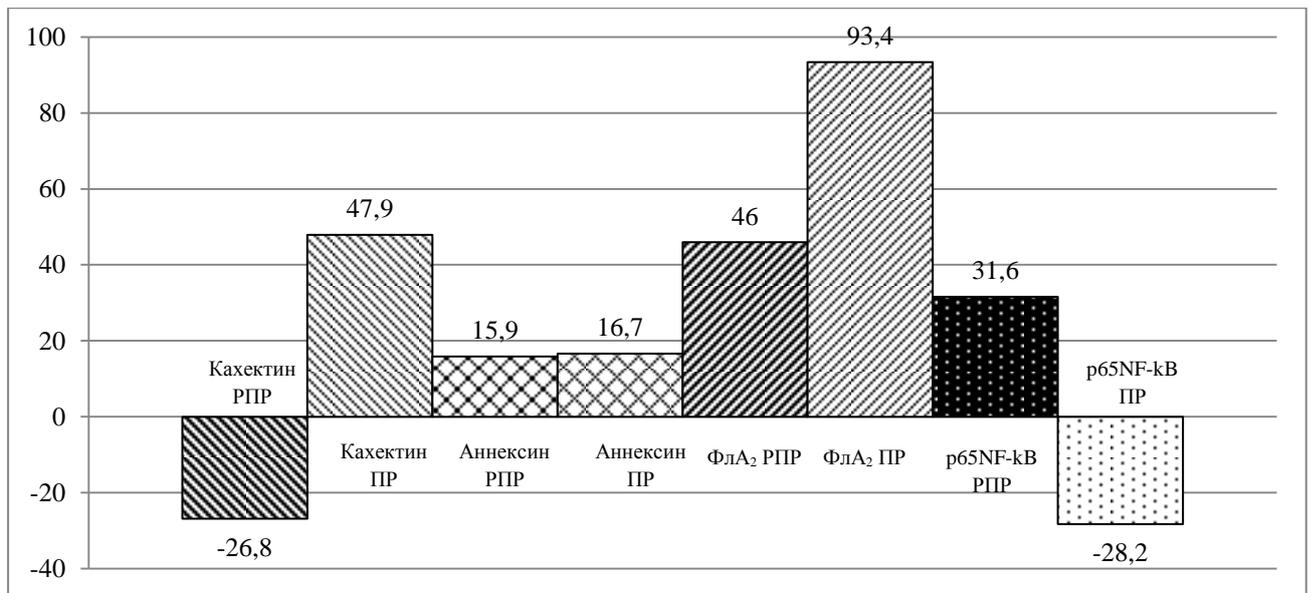


Рисунок 22 - Изменение клеточных биорегуляторов (в % к контролю) в сыворотке крови у женщин с преждевременными (34-36 недели 6 дней) и ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней)

Таким образом, интенсивность продукции воспалительного цитокина кахектина в сыворотке крови при преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней опосредованно активируя ряд биохимических реакций (указанных выше), контролирует метаболизм арахидоновой кислоты, оказывая влияние на силу выработки простагландинов [S.Oger et al., 2002, 2005], тем самым, регулируя сократительную деятельность матки. Важно отметить, что при ранних преждевременных родах уровень кахектина в сыворотке крови был ниже не только относительно их величин при преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней, но и контрольных данных.

По нашему мнению, развитие ранних преждевременных родов происходит в результате высокого содержания метаболического посредника действия кортикостероидов – аннексина (липокортин).

Резюмируя данные корреляционного анализа биорегуляторов в околоплодных водах и сыворотке крови всех обследованных рожениц, можно заключить, что значимая связь обнаружена между активностью субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови и активностью ФЛА₂ околоплодных вод ($r=0,86$) при ранних преждевременных родах, которая отражает взаимосвязь изученных метаболических нарушений на системном и местном уровнях и может

служить специфическим маркером механизма развития ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней) (рисунок 23). С клинической точки зрения выявленная значимая (очень сильная) связь между активностью субъединицы p65 ядерного фактора NF- κ B в сыворотке крови и активностью ФЛА₂ в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней) ($r = 0,86$), является закономерностью и может быть использована для ранней диагностики и прогнозирования развития данной патологии. Выявленные изменения активности субъединицы p65 ядерного фактора NF- κ B и ФЛА₂ носят специфический характер и при величине p65 NF- κ B > 18 о.с./мг белка диагностируют ранние преждевременные роды (Приложение № 3).



Рисунок 23 - Механизм развития ранних преждевременных родов с учетом корреляционной зависимости p65 ядерного фактора NF- κ B и ФЛА₂.

Исходя из результатов проведенного математического анализа биорегуляторов контрактильной активности матки в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами (34 – 36 недель 6 дней) можно заключить, что наиболее значимыми для диагностики преждевременных родов оказались кахектин и фосфолипаза А₂, уровень и активность которых были значительно выше по сравнению с таковыми у женщин с ранними преждевременными родами, что позволило разработать диагностические критерии преждевременных родов по уровню кахектина и активности ФЛА₂ в сыворотке крови. При величине кахектина в сыворотке крови выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды, если величина уровня кахектина попадает в интервал 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы А₂. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременные роды в течение многих лет остаются одним из актуальных вопросов акушерства [Г.М. Савельева и соавт., 2012; И.Ф. Фаткуллин, 2014; I.A. Buhimschi et al., 2011]. Несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, частота данной патологии остаётся на прежнем уровне [В.Е. Радзинский, 2011] и составляет в развитых странах 5- 7% [З.С. Ходжаева, 2013], а в мире колеблется от 6 до 11% от числа всех родов [Е.А.Девятова, 2014].

В структуре невынашивания беременности преждевременные роды занимают особое место, так как обуславливают высокую частоту перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Около 75% случаев перинатальной смертности приходится на долю недоношенных новорожденных [З.С. Ходжаева, 2010].

В последнее время акцентируется внимание на то, что преждевременные роды являются комплексной медико-социальной проблемой, так как улучшение качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, сопряжены со значительными материально-экономическими затратами [З.С. Ходжаева, 2013].

Очень часто экстрагенитальная патология беременной и «перестраховка» врача скрываются под диагнозом угрожающих преждевременных родов. Из всех женщин с подозрением на преждевременные роды действительно рожают раньше срока только 20% пациенток, остальные не нуждаются в госпитализации с применением токолитической терапии [А.А. Балущкина, 2010; И.Ф. Фаткуллин, 2012; R. Goldenberg, 2002]. Кардио-токографический метод - один из основных объективных методов регистрации схваток, однако он может давать ложно положительные результаты в 10-20% случаев [А.А. Кузнецов, 2009; К. Maeda, 2004]. В связи с этим возникла необходимость подтвердить лабораторным методом наличие контрактильной активности матки или ее отсутствие.

Развитие схваток обусловлено спецификой клеточно-молекулярных изменений метаболизма, которые наиболее выражены в околоплодных водах при преждевременных родах [В. И. Орлов, 2010; Т.Н. Погорелова и соавт., 2012; R. Romero et al., 2015].

Поэтому в современном акушерстве проводятся сопоставляющие исследования амниотической жидкости и сыворотки крови беременных и рожениц, с целью поиска специфических маркеров, запускающих сократительную активность матки.

Выполненное исследование посвящено изучению механизмов развития ранних преждевременных (срок гестации 28-33 недели 6 дней) и преждевременных родов (срок гестации 34-36 недель 6 дней) с учётом клеточных биорегуляторов сократительной активности матки в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц.

В нашей работе с целью оптимизация критериев диагностики преждевременных родов было проведено обследование 134 женщин. В исследование включены 42 женщины с преждевременными родами (34-36 недели 6 дней) и 45 пациенток с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней). Контрольная группа представлена 47 женщинами, беременность и роды у которых протекали без осложнений. Формирование групп было проведено в соответствии с классификацией ВОЗ.

Большинство женщин I клинической группы были переведены в родильный блок из отделения патологии беременных, где получали магниезальную и антибактериальную терапию по показаниям. Основная масса пациенток II клинической группы поступила в род.блок в первом периоде родов по скорой помощи без проведения антибактериальной терапии в течение беременности.

Возрастной диапазон обследованных женщин колебался от 19 до 42 лет. Средний возраст рожениц I клинической группы был выше среднего возраста женщин контрольной группы за счет преобладания пациенток старше 30 лет. От-

личительной особенностью рожениц I группы было преобладание пациенток старше 40 лет по сравнению с пациентками контрольной группы.

Проведенный анализ перенесенных заболеваний обследованных пациенток показал, что у рожениц I и II групп чаще встречалась экстрагенитальная патология. Согласно данным литературы, соматические заболевания ухудшают течение беременности, провоцируя несвоевременное усиление маточной активности и возникновение преждевременных родов [В.Е. Радзинский, 2015].

Заболевания мочевыделительной системы в виде наличия хронического пиелонефрита, хронического цистита или бессимптомной бактериурии статистически значимы для женщин I группы - 44,4% ($p_1=0,001$) и II клинической группы - 42,86% ($p_2=0,001$) и чаще встречались по сравнению с группой контроля на 31,6% и 30% соответственно. Заболевания мочевыделительной системы повышают риск развития ранних преждевременных и преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,397- 2,951, 95% ДИ 1,371- 3,009 соответственно). Наши данные совпадают с результатами других исследований, в которых указывается значение патологии мочевыводящих путей в развитии преждевременных родов [Г.М. Савельева, Р.И. Шалина и соавт., 2010; В.Н. Серов, О.И. Сухорукова, 2014].

Была проведена ретроспективная оценка данных акушерско-гинекологического анамнеза пациенток всех клинических групп. Что касается паритета беременностей, то у пациенток I группы (ранние преждевременные роды), при сопоставлении с данными контрольной группы, повторнوبرеменных оказалось достоверно больше - 62,22% (28) ($p_1=0,024$). Анализ детородной функции у пациенток с использованием математических приемов позволяет констатировать отсутствие статистической значимости паритета родов во всех группах. Спонтанно забеременели женщины, составляющие основную часть обследованных. Пациентки контрольной группы забеременели спонтанно в 100% случаев (47). Анализ фона наступления беременности выявил, что у женщин I и II клинических групп, по сравнению с контрольной группой, достоверно чаще использовалось экстракорпоральное оплодотворение. Данный факт повышал риск развития ран-

них преждевременных родов в 2,22 раза (95% ДИ 1,626-3,037), а преждевременных родов в 1,8 раза (95% ДИ 1,101-2,995). Выявленные данные согласуются с зарубежными результатами современных исследований в акушерстве [G. C. Di Renzo, 2011; R. Romero, 2014].

Оценивая акушерский статус пациенток всех клинических групп, можно отметить, что статистическую значимость имеет только наличие преждевременных родов в анамнезе у пациенток I и II групп. Данный анамнестический факт повышал риск развития ранних преждевременных родов в 1,74 раза (95% ДИ 1,062-2,851), а преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,356-2,975).

Анализ инфекционного статуса цервико-вагинального тракта рожениц всех клинических групп показал, что дисбиоз цервикального канала, кольпит, ИППП, эндоцервицит присутствовали приблизительно в одинаковом процентном случае у женщин I и II клинических групп, статистически значимо превышая таковой процент встречаемости у пациенток в группе контроля. Нами выявлено, что эндоцервицит повышает риск развития ранних преждевременных родов в 3,7 раз (95% ДИ 2,238-5,984), преждевременных родов в 2,8 раза (95% ДИ 1,811- 4,201), дисбиоз повышает риск развития ранних преждевременных родов в 2,8 раза (95% ДИ 1,808- 4,396), кольпит повышает риск развития ранних преждевременных и преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,397- 2,951), (95% ДИ 1,371- 3,009) соответственно, ИППП повышает риск развития ранних преждевременных родов в 2,1 раза (95% ДИ 1,504-2,988), преждевременных родов в 1,8 раз (95% ДИ 1,227- 2,719). Выявленные нами данные согласуются с результатами других исследований, где указывается, что в современном акушерстве одним из основных факторов развития преждевременных родов считается отягощенный инфекционный статус нижнего генитального тракта беременных [М.К.Меджидова, 2016].

Анализируя структуру осложнений гестации у пациенток клинических групп с подсчетом относительного фактора риска, можно отметить, что у женщин I и II групп имели место следующие осложнения беременности, достоверно

чаще встречающиеся по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$): угроза прерывания беременности (I гр. ОР 3,13 95% ДИ 1,866-5,263; II гр. ОР 2,0 95% ДИ 1,337-3,155), умеренная преэклампсия (I гр. ОР 2,7 95% ДИ 1,920-3,686; II гр. ОР 1,9 95% ДИ 1,245 - 2,966), многоводие (I гр. ОР 2,16 95% ДИ 1,577-2,974; II гр. ОР 2,155 95% ДИ 1,521-3,055), фетоплацентарная недостаточность (I гр. ОР 5,1 95% ДИ 2,997-5,263; II гр. ОР 2,8 95% ДИ 1,980-3,942), тазовое предлежание плода (I гр. ОР 1,986 95% ДИ 1,392- 2,836; II гр. ОР 2,008 95% ДИ 1,356-2,975).

Сравнивая структуру осложнений течения гестации у пациенток I и II клинических групп, можно отметить, что частота развития умеренной преэклампсии у женщин I группы встречается в 3 раза чаще ($p_3=0,000$), а ФПН – в 2 раза чаще ($p_3=0,001$). Анемия беременных и задержка роста плода встречались почти в 2 раза чаще у женщин II клинической группы ($p_3=0,04$, $p_3=0,0025$ соответственно) и явились дополнительными факторами риска преждевременных родов (ОР 2,1 95% ДИ 1,445-3,007), (ОР 2,1 95% ДИ 1,445-3,007 соответственно).

Анализ осложнений во время родов у пациенток клинических групп показал, что статистически значимым является преждевременный разрыв плодных оболочек, встречающийся только у женщин I и II групп. У рожениц II клинической группы он наблюдался на 19,36% чаще ($p_3=0,021$), чем у женщин I группы. Длительный безводный период так же обнаруживался только у рожениц I и II групп ($p_1=0,037$, $p_2=0,015$). При этом по данным патоморфологического, гистологического исследования воспалительные изменения в плаценте встречались только у пациенток I и II групп ($p_1=0,019$, $p_2=0,011$). Для женщин I клинической группы с преждевременным разрывом плодных оболочек характерно наличие латентного периода в 6 и более часов ($p_1=0,037$), а для пациенток II клинической группы - менее 6 часов ($p_2=0,028$). Такое осложнение родов, как отслойка плаценты, статистически значимой оказалась только для женщин I группы ($p_1=0,011$). Острый дистресс плода, статистически значимо в 4 раза чаще ($p_3=0,013$) встречался у пациенток I клинической группы 26,67% (12) ($p_1=0,000$), чем у женщин II группы 7,14% (3) ($p_2=0,031$).

Родоразрешение женщин контрольной группы проходило через естественные родовые пути. Экстренное оперативное вмешательство у пациенток I группы составило 33,33%, а II группы – 40,48%. Причинами оперативного родоразрешения у пациенток I и II групп явились острый дистресс плода ($p_1=0,000$, $p_2=0,031$), у женщин I группы - отслойка плаценты ($p_1=0,011$), у женщин II группы – наличие рубца на матке, который встречался в 7 раз чаще ($p_3=0,004$) чем у рожениц I группы. При подсчете относительных факторов риска выявлено, что наличие рубца на матке у пациенток II группы повышает риск развития ПР в 2 раза (95% ДИ 1,356- 2,975).

В оценке прогноза дальнейшего развития ребёнка гестационный возраст новорождённых имеет большое значение. Известно, что заболеваемость недоношенных детей в несколько раз выше по сравнению с доношенными новорожденными [D. Barker, 2002; M.S. Surbek, 2012]. При анализе исходов родов для плода установлено у всех детей соответствие показателя физического развития (массы тела) и гестационного возраста. Анализ зависимости массы тела новорожденных от срока гестации показал, что в I клинической группе новорожденные имели очень низкую массу тела 37,78% (17) и низкую массу тела 31,11% (14). Экстремально низкая масса тела от 500г до 1000г зарегистрирована у 4 новорожденных, что составило 8,89% ($p_1=0,045$), что объясняется наличием у них синдрома задержки роста плода во время гестации.

Большинство новорожденных у пациенток II клинической группы имели массу тела более 2000г ($p_2=0,000$). Дети с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела отсутствовали, а с низкой массой тела зарегистрировано 4 человека (9,52%).

Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов [Р.И.Шалина, З.С.Ходжаева, 2015].

Во время проведения сравнительного анализа состояния новорожденных после рождения во всей выборке, выявлено, что более тяжелое состояние здоро-

вья характерно для детей, рожденных женщинами I группы. Наибольший процент новорожденных, оценённых по шкале Апгар < 5 баллов на 1 и 5 минуте пришёлся на I группу выборки ($p_1=0,000$, $p_1=0,049$), что объясняется низким гестационным возрастом. Для них характерно наличие РДС синдрома - 53,33% ($p_1=0,000$), церебральной ишемией I-II степени- 37,78% ($p_1=0,000$). Новорожденные пациенток II клинической группы, страдали неонатальной желтухой и церебральной ишемией I-II степени в одинаковом процентном соотношении - 19,05% ($p_2=0,002$, $p_2=0,002$ соответственно). Количество новорожденных, имевших церебральную ишемию I-II степени, у пациенток I клинической группы, статистически значимо превышало в 2,1 раза ($p_3=0,000$) количество таковых новорожденных у женщин во II группе. Тяжелое состояние новорожденных, рожденных женщинами I группы, в 71,11% (32) ($p_1=0,000$) случаев послужило причиной для перевода последних в детское реанимационное отделение. Обнаруженный порок сердца у двух новорожденных и геморрагический синдром у двух других детей на фоне экстремально низкой массы тела и РДС послужили причиной смерти в условиях реанимационного отделения.

Специфические изменения продукции взаимозависимых биорегуляторов в околоплодных водах и сыворотке крови обследованных рожениц I и II групп обусловили у них несвоевременное усиление маточной активности и развитие преждевременных родов.

Установлено, что **при ранних преждевременных родах (28-33 недели 6 дней) в околоплодных водах** изменения содержания биорегуляторов сократительной деятельности матки носили разнонаправленный характер, заключающийся в повышении уровня аннексина ($p_1=0,000$), кахектина ($p_1=0,000$), активности фосфолипазы A_2 ($p_1=0,000$), СЭФР А ($p_1=0,005$) по отношению к группе контроля, и снижении уровня оксида азота ($p_1=0,01$), активности NO-синтазы ($p_1=0,000$). Активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB соответствовала таковой при своевременных родах. С целью выявления диагностической ценности вышеуказанных биорегуляторов в околоплодных водах рожениц I группы, был проведен ROC-анализ.

По результатам ROC-анализа выявлено, что уровень аннексина в околоплодных водах у женщин I клинической группы является значимым для диагностики ранних преждевременных родов (рисунок 2). Площадь под кривой (AUC) составила 0,801, чувствительность равна 80,0%, специфичность 70,21%. По шкале оценки модель соответствует очень хорошему качеству.

ROC-анализ показателя ФЛА₂ в околоплодных водах пациенток I клинической группы выявил, что данный показатель может служить диагностическим критерием ранних преждевременных родов (рисунок 3). Площадь под кривой (AUC) составила 0,909, чувствительность равна 91,11%, специфичность 87,23%. По шкале оценки модель демонстрирует отличное качество.

При ранних преждевременных родах увеличение активности ФЛА₂ в амниотической жидкости обусловлено высоким уровнем аннексина (липокортин), который контролирует её функцию [S.L. Godwin, 2002].

В профиле клеточных биорегуляторов **в околоплодных водах при преждевременных родах (34-36 недель 6 дней)** имели место как высокий уровень кахектина ($p_2=0,02$), и СЭФР А ($p_2=0,000$), так и высокая активность ФЛА₂ ($p_2=0,000$), при сниженной активности субъединицы p65 NF-kB ($p_2=0,04$), NO-синтазы ($p_2=0,01$), уровня оксида азота ($p_2=0,01$) по сравнению с группой контроля. Снижение активности p65 ядерного фактора NF-kB имеет особое значение. Это приводит к угнетению синтеза NO-синтазы на генном уровне, и как следствие, к уменьшению продукции оксида азота [Т.Н. Погорелова и соавт., 2012].

При этом уровень аннексина соответствовал величине, характерной своевременным родам.

Для выработки диагностических критериев был выполнен ROC-анализ биорегуляторов в околоплодных водах у рожениц с преждевременными родами. Для уровня кахектина ROC-анализ показал, что модель соответствует очень хорошему качеству (рисунок 11). Площадь под кривой (AUC) составила 0,865, чувствительность равна 78,57%, специфичность 89,36%.

В ходе проведения диссертационного исследования было проведено сравнение особенностей биорегуляторов сократительной активности матки в околоплодных водах при ранних преждевременных и преждевременных родах с применением статистического анализа.

Установлено, что уровень СЭФР А в околоплодных водах при преждевременных родах в 4,3 раза выше, уровень NO_x в 1,2 раза выше, чем при ранних преждевременных родах ($p_3=0,000$, $p_3=0,000$ соответственно) (таблица 34). Такая экспрессия уровня СЭФР А показывает более выраженное гипоксическое состояние у рожениц с преждевременными родами.

Активность NO-синтазы в околоплодных водах одинаково снижена, как при ранних преждевременных, так и при преждевременных родах, что подтверждает отсутствие статистической значимости между этими величинами (таблица 34).

Статистически значимые различия получены для уровня аннексина, кахектина, активности NF-kB. При этом уровень аннексина и активность p65 NF-kB в 1,4 раза, а кахектина в 1,2 раза выше при ранних преждевременных родах ($p_3=0,001$, $p_3=0,003$, $p_3=0,000$ соответственно) (таблица 35). Активность фосфолипазы A2 одинаково повышена как у женщин с ранними преждевременными, так и с преждевременными родами, что подтверждается отсутствием статистической значимости при сравнении (таблица 35).

Модификация вышеуказанных изменений биорегуляторов сократительной активности матки в околоплодных водах при ранних преждевременных и преждевременных родах обусловили различные пути реализации маточной контракции. Общим механизмом развития сократительной активности для ранних преждевременных и преждевременных родов явились отклонения в балансе кахектина и оксида азота, влекущие за собой увеличение внутриклеточного кальция в клетках миометрия: повышенное содержание кахектина увеличивает уровень кальция за счет рецептор - управляемых каналов, а падение уровня релаксанта NO снижает выход ионов кальция из клеток [В.В. Ковалев и соавт., 2010; Е.В.Никитина и со-

авт., 2013]. При этом падение уровня NO при преждевременных родах происходит не только из-за снижения активности NO-синтазы в условиях гипоксии (как при ранних преждевременных родах), но и из-за снижения синтеза самого фермента, которое произошло на фоне падения уровня p65 NF-кВ. Этот биорегулятор контролирует синтез NO-синтазы на генном уровне [И.П.Кайдашев, 2013].

Как при ранних преждевременных, так и при преждевременных родах в околоплодных водах повышена активность фосфолипазы A_2 , приводящая к увеличению доступности фосфолипидных субстратов клеточных мембран для данного фермента, в результате чего активируется каскад арахидоновой кислоты, приводящий к синтезу простагландинов, а, следовательно, к усилению сократительной деятельности матки [Ф. Рибони, 2013]. По-видимому, повышение ФЛА₂ при ранних преждевременных и преждевременных родах связано с интенсификацией свободнорадикальных процессов на фоне воспалительных изменений, маркером которых явился повышенный уровень провоспалительного цитокина – кахектина [O.Dundar et al., 2008].

Однако, дополнительным фактором преждевременной контрактильной активности матки при ранних преждевременных родах явился повышенный уровень аннексина в околоплодных водах. Вероятно, высокий уровень ионов кальция способствует фосфорилированию аннексина, состоящего в комплексе с ФЛА₂, фосфолипазой В, в результате чего высвобождается фосфолипаза A_2 и повышается ее активность [S.L. Godwin, 2002].

Исследования, касающиеся изученных клеточных биорегуляторов **в сыворотке крови женщин с ранними преждевременными родами** выявили достоверные изменения: уровень кахектина был снижен ($p_1=0,011$), а активность p65 NF-кВ повышена относительно данных при своевременных родах ($p_1=0,012$) (рисунок 6).

Выполненный ROC-анализ продемонстрировал, что показатель активности p65 NF-кВ в сыворотке крови у женщин в I клинической группе может служить диагностическим критерием ранних преждевременных родов (рисунок 7). Пло-

щадь под кривой (AUC) составила 0,686, чувствительность равна 64,44%, специфичность 91,49%. По шкале оценки это соответствует среднему качеству модели.

При проведении ROC-анализа на основании определения данного показателя (активность p65 NF-kB) был разработан «Способ диагностики ранних преждевременных родов» (заявка № 2016126274 от 29.06.2016).

В тоже время показатели активности фосфолипазы A₂ и содержания аннексина соответствовали таковым при своевременных родах (рисунок 6).

Что касается эндотелиальных факторов, то у женщин с ранними преждевременными родами в сыворотке крови обнаружено повышение уровня СЭФР А ($p_1=0,005$), в то время как активность NO-синтазы ($p_1=0,000$) и уровень метаболитов оксида азота ($p_1=0,015$) оказались сниженными относительно контрольных данных (рисунок 8).

Проведенный ROC-анализ выявил, что уровень NO_x в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными родами является значимым для диагностики данной патологии (рисунок 9). Площадь под кривой (AUC) составила 0,943, чувствительность равна 95,56%, специфичность 87,23%. По шкале оценки данная модель соответствует отличному качеству.

Обращает на себя внимание особенно значимое повышение продукции СЭФР А в сыворотке крови женщин при ранних преждевременных родах (почти двукратное). Этот факт является убедительным подтверждением того, что повышенная экспрессия СЭФР А обусловлена выраженной гипоксемией [А.В.Орлов, 2006] на системном уровне.

Поскольку NO-синтаза относится к кислородзависимым ферментам [В.П. Реутов и соавт., 1999; Ю.Н. Гончарук, 2005; Г.П. Степура, В.В. Зинчук, 2012; С.А. Ducsay, 2011], то вероятно, падение ее активности, приведшее к значимому снижению продукции NO, связано с имеющей место гипоксемией [Т. Nakagawa, 2011].

В полученных результатах исследования **в сыворотке крови** у женщин с **преждевременными родами** содержание аннексина соответствовало данным

контрольной группы ($p_2=1,00$) (рисунок 14), активность субъединицы P65 ядерного фактора NF-kB снижена ($p_2=0,026$). При этом имеет место увеличение содержания кахектина ($p_2=0,004$) и активности ФЛА₂ ($p_2=0,001$).

По результатам ROC-анализа выявлено, что уровень кахектина в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами является диагностическим критерием данной патологии (рисунок 15). Площадь под кривой (AUC) равна 1,0, чувствительность равна 100%, специфичность 100%. По шкале оценки данная модель соответствует отличному качеству.

ROC-анализ уровня ФЛА₂ в сыворотке крови у пациенток II клинической группы выявил, что данный показатель можно использовать как диагностический критерий, так как площадь под кривой (AUC) составила 0,925, чувствительность равна 83,33%, специфичность 85,11% (рисунок 16). Шкала оценки характеризует данную модель как с отличным качеством.

В сыворотке крови женщин с преждевременными родами в 34-36 недель 6 дней были изучены эндотелиальные факторы клеточной регуляции сократительной активности матки, при этом содержание СЭФР А было значительно увеличено ($p_2=0,000$), а активность NO-синтазы ($p_2=0,01$) и метаболиты оксида азота ($p_2=0,014$) оказались сниженными по сравнению с группой контроля (таблица 33).

ROC-анализ уровня NO_x сыворотки крови у женщин с преждевременными родами показал, что может быть использован как диагностический критерий. (рисунок 18). Площадь под кривой (AUC) составила 0,927, чувствительность равна 85,71%, специфичность 85,11%. По шкале оценки данная модель соответствует отличному качеству.

Проведенное сравнение особенностей биорегуляторов в сыворотке крови сократительной активности матки при ранних преждевременных и преждевременных родах с применением статистического анализа показало, что уровень СЭФР А при преждевременных родах выше в 1,9 раза по сравнению с ранними преждевременными родами ($p_3=0,000$) (таблица 34). Как указывалось ранее, высо-

кий уровень СЭФР А является показателем гипоксемии. Вышеизложенные данные убеждают в том, что при преждевременных родах в 34-36 недель 6 дней гипоксическое состояние более выражено, чем при ранних преждевременных родах.

Сопоставление уровня оксида азота в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными и преждевременными родами показало снижение уровня NO_x в 1,1 раза при преждевременных родах ($p_3=0,000$) (рисунок 19). Активность NO_s у пациенток с ранними преждевременными родами была в 1,7 раза выше, чем при преждевременных родах.

При сравнительном анализе содержания клеточных биорегуляторов в сыворотке крови у пациенток I и II групп выявлено отсутствие различий в содержании аннексина ($p_3=1,00$). Уровень кахектина у женщин с преждевременными родами в 2 раза, активность фосфолипазы A_2 в 1,2 раза выше, чем у женщин с ранними преждевременными родами ($p_3=0,000$, $p_3=0,002$ соответственно). Активность $p65$ NF- κ B в сыворотке крови у женщин I группы в 2,4 раза выше, чем у женщин II группы.

Специфика метаболизма молекулярных биорегуляторов контрактальной активности матки в сыворотке крови у рожениц с преждевременными родами характеризуется однонаправленным изменением в виде повышения содержания уровня кахектина и активности фосфолипазы A_2 , чего не наблюдается в сыворотке крови у пациенток с ранними преждевременными родами. Поэтому для разработки диагностических критериев преждевременных родов были выбраны вышеуказанные показатели с применением метода «Дерева решений», который более точен для диагностики в медицине, так как в своих расчетах применяет не только линейные уравнения (рисунок 16). Данный статистический метод позволил выявить, что содержание в сыворотке крови кахектина выше 71,55 пг/мл у женщин со сроком гестации 34-36 недель 6 дней служит диагностическим критерием преждевременных родов. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы A_2 . При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

Для анализа полученных результатов у обследуемого контингента женщин также был использован корреляционный анализ изученных клеточных биорегуляторов сократительной активности матки в околоплодных водах и в сыворотке крови (Приложение №3).

Несомненный интерес представляют корреляционные связи, выявленные между содержанием изученных биологических регуляторов сократительной деятельности матки в случае **ранних преждевременных родов** (28-33 недели 6 дней) (Приложение №2). Нами установлено наличие отрицательной связи между содержанием оксида азота сыворотки крови и активностью ФЛА₂ околоплодных вод ($r = -0,63$) и активностью p65 NF-kB сыворотки крови ($r = -0,64$). Обратная связь наблюдается между уровнем СЭФР А и активностью субъединицы NF-kB сыворотки крови ($r = 0,66$). При этом имеет место положительная связь оксида азота околоплодных вод и активности p65 NF-kB ($r = -0,54$).

Полученные результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции и о влиянии гипоксии на активность p65 NF-kB в сыворотке крови.

Обобщая данные этого фрагмента, следует отметить, что большее число корреляционных связей отмечено между активностью субъединицы p65 NF-kB сыворотки крови и эндотелиальными факторами в околоплодных водах (NO и СЭФР А). Однако самая сильная положительная теснота связи наблюдается между активностью субъединицы p65 NF-kB сыворотки крови и активностью ФЛА₂ околоплодных вод ($r = 0,86$). Этот факт дает основание для использования показателя активности субъединицы p65 NF-kB в сыворотке крови для диагностики ранних преждевременных родов.

Изучение корреляционных взаимосвязей клеточных биорегуляторов у женщин с **преждевременными родами** (34-36 недель 6 дней) показало наличие умеренной тесноты связи между активностью p65 NF-kB сыворотки крови и аннексином околоплодных вод ($r = 0,55$). Такой же уровень корреляции обнаружен для ок-

сида азота околоплодных вод и ФЛА₂ ($r=0,55$). В тоже время в околоплодных водах имела место обратная взаимосвязь уровня СЭФР А и активности ФЛА₂ ($r= -0,61$). Для сыворотки крови характерным оказалась отрицательная корреляция величины СЭФР А и ФЛА₂ ($r= -0,70$) околоплодных вод, но положительная между содержанием СЭФР А и активностью р65 NF-kB околоплодных вод ($r = 0,7$).

Менее значимая отрицательная теснота связи обнаружена между уровнем СЭФР А околоплодных вод и активностью р65 NF-kB ($r = -0,68$) сыворотки крови. Незначительная взаимосвязь еще выявлена между содержанием кахектина околоплодных вод и активностью р65 NF-kB сыворотки крови ($r=0,57$). Из представленных корреляционных данных видно, что уровень СЭФР А околоплодных вод незначительно влияет на продукцию аннексина, активность ФЛА₂ и р65 NF-kB. Важно, однако то, что при повышении содержания кахектина околоплодных вод увеличивается активность р65 NF-kB (положительная корреляция), позволяющее полагать о роли инфекционного фактора в стимуляции роста кахектина при преждевременных родах (34-36 недель 6 дней).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что проведенная оценка биохимического профиля околоплодных вод и сыворотки крови пациенток со сроком гестации 28-33 недели 6 дней и 34-36 недель 6 дней имеет значение для диагностики ранних преждевременных и преждевременных родов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование, посвященное изучению комплекса биорегуляторов сократительной деятельности матки, углубляет наши знания о механизмах развития преждевременных родов, однако нацеливает дальнейшие исследования на поиск причин развития данной патологии. В связи с чем возможно дальнейшее продолжение работы по выделению дополнительных критериев диагностики преждевременных родов, опираясь на выявленные биохимические поломки метаболизма.

Выявленный нами высокий уровень аннексина в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными родами - функционального посредника деятельности кортикостероидных гормонов, позволяет осуществлять продолжение исследования иных биохимических компонентов, зависящих от продукции аннексина.

В перспективе возможно исследование содержания в сыворотке крови беременных активности р65 ядерного фактора NF-κB с целью прогнозирования развития ранних преждевременных родов.

Выводы

1. Факторами риска ранних преждевременных и преждевременных родов являются: ЭКО (ОР 2,2 и 1,8), наличие ПР в анамнезе (ОР 1,74 и 2,2), эндоцервицит (ОР 3,7 и 2,8), кольпит (ОР 2,02 и 2), дисбиоз «С» (ОР 2,8 и 2,6), ИППП (ОР 2,12 и 1,8), заболевания мочевыделительной системы (хр.пиелонефрит, хр.цистит, бессимптомная бактериурия) (ОР 2 и 2,03), наличие угрозы прерывания беременности в процессе гестации (ОР 3,13 и 2), ФПН (ОР 5,1 и 2,8), умеренная преэклампсия (ОР 2,7 и 1,9), многоводие (ОР 2,16 и 2,155). Дополнительными факторами риска преждевременных родов являются рубец на матке (ОР 2), задержка роста плода (ОР 2,1), анемия беременных (ОР 2,1).

2. В околоплодных водах при ранних преждевременных родах изменения содержания биорегуляторов сократительной деятельности матки носили разнонаправленный характер: повышение содержания аннексина, кахектина, СЭФР А, активности фосфолипазы А₂, снижение уровня оксида азота, активности NO-синтазы при сохранении нормальной активности субъединицы р65 NF-κB. Изменения в сыворотке крови характеризуются снижением содержания кахектина, падением активности NO-синтазы, уровня NO. Уровень аннексина и активность ФЛА₂ соответствовали значениям при своевременных родах. Уровень СЭФР А и активность р65 NF-κB были повышены.

3. При преждевременных родах в профиле биорегуляторов околоплодных вод имели место высокий уровень кахектина, СЭФР А, высокая активность ФЛА₂. Наблюдалось снижение активности субъединицы p65 NF-κB, активности NO-синтазы и уровня NO. Уровень аннексина соответствовал значениям группы контроля. В сыворотке крови отмечалось повышение содержания кахектина, активности ФЛА₂ и уровня СЭФР А, снижение содержания NO, активности NO-синтазы, активности субъединицы p65 NF-κB. Уровень аннексина соответствовал значениям при своевременных родах.

4. Изменения эндотелиальных биорегуляторов в сыворотке крови при ранних и преждевременных родах имеют однонаправленный характер, заключающийся в высоком содержании СЭФР А и в снижении NO и активности NO-синтазы. Содержание кахектина носит разнонаправленный характер: сниженный при ранних преждевременных родах и повышенный уровень при преждевременных родах. При ранних преждевременных родах активность ФЛА₂ соответствует величине своевременных родов, тогда как при преждевременных родах достоверно увеличена. Активность субъединицы p65 NF-κB в сыворотке крови женщин с ранними преждевременными родами повышена, а с преждевременными родами – снижена.

5. Показатель активности субъединицы p65 ядерного фактора NF-κB в сыворотке крови, равный 18 о.е./мг белка и более является диагностическим критерием ранних преждевременных родов (статистически значимая очень сильная корреляционная связь с активностью ФЛА₂ в околоплодных водах $r=0,86$. При ROC- анализе: AUC=0,686, чувствительность- 64,44%, специфичность 91,49%).

На основе показателей уровня кахектина и активности ФЛА₂ в сыворотке крови с помощью метода «Дерева решений» разработан диагностический критерий преждевременных родов. При его величине выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнитель-

ный критерий – активность фосфолипазы A₂. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

Практические рекомендации

1. В группу риска ранних преждевременных и преждевременных родов следует относить женщин с наличием ПР в анамнезе, наступления беременности с помощью ВРТ ЭКО, имеющих инфекционные заболевания цервиковагинального тракта, мочевыделительной системы, с угрозой прерывания беременности в процессе гестации, ФПН, умеренной преэклампсией, многоводием. Дополнительным фактором риска преждевременных родов являются ЗРП, анемия беременных, рубец на матке.

2. С целью диагностики ранних преждевременных родов в сыворотке крови женщин со сроком гестации 28-33 недели 6 дней определяют активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-κB и при ее величине больше 18 о.е./мг белка диагностируют наступление родов.

3. Содержание в сыворотке крови кахектина выше 71,55 пг/мл у женщин со сроком гестации 34-36 недель 6 дней служит диагностическим критерием преждевременных родов. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы A₂. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкая, В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложнённым течением беременности [Текст] / В.В.Авруцкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - №3. – С. 45-48.
2. Айвазян, С.А. Прикладная статистика и основы эконометрики [Текст] / С.А. Айвазян, В.С Мхитарян / М.: Юнити-Дана. – 2001. – 656 с.
3. Айламазян, Э. К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности [Текст] / Э.К.Айлазмазян, О.В.Павлов, С.А.Сельков // Акуш. гинекол. –2004. –№2. –С.9-11.
4. Антонов, А.Г. Методическое письмо «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [Текст] / А.Г. Антонов, Д.Н. Дегтярев по ред. Н.Н. Володина, Е.Н. Байбариной, Г.Т. Сухих / Министерство здравоохранения и социального развития РФ. -2010г. – 44с.
5. Арзамасцев, А. П. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз (химический аспект) [Текст] / А.Г. Арзамасцев, И.С. Северина, Н.Б. Григорьев, В.Г. Граник//Вестник РАМН. –2003. –№12. – С. 88-94.
6. Арчаков, А. И. Постгеномные технологии и молекулярная медицина [Текст] / А.И. Арчаков. – Вест. РАН. –2004. –Т.74, №5. – С.423-428.
7. Балущкина, А. А. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов [Текст] / А.А. Балущкина, О.И Михайлова, В.Л.Тютюник // Русский медицинский журнал. – 2009. –Т. 17, №1. – С. 6-11.
8. Беспалова, О. Н. Генетика невынашивания беременности [Текст] / О.Н.Беспалова // Журнал Акушерства и женских болезней. –2007. –Т.LVI, №1. – С.81-95.
9. Болотских, В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод [Текст] / В.М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. –2011; –№60(2). –С.3-13.

10. Болотских, В.М. Прогностическое значение определения интерлекинов-6, -8 и фактора некроза опухоли-А в сыворотке крови и околоплодных вод у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод [Текст] / В.М. Болотских, А.В. Селютин, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2012, № 3. – С. 32-36.
11. Боярский, А. Я. Общая теория статистики [Текст] / А.Я. Боярский, Г. Л. Громыко, М. Г. Трудова - М.: Издательство МГУ, 1985. – 376 с.
12. Братухина, С. В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук./ С. В. Братухина. - Киров, 1997. –23 с.
13. Бурлев, В. А. Свободнорадикальное окисление в системе мать-плацента-плод при акушерской патологии [Текст]: автореф. дис. докт. мед. наук / В.А.Бурлев-М., 1992. –50 с.
14. Бурлев, В. А. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин [Текст] / В.А.Бурлев, С.В.Павлович // Пробл.репродукции. –1999. –№5. –С.6-14.
15. Бурлев, В. А. Ангиогенная ремодуляция: оценка тяжести внутриутробного инфицирования плода у беременных [Текст] / В.А.Бурлев, З.С Зайлиева, Н.Е.Кан и соавт. // Проблемы репродукции. –2007. –№4. –С.90-96.
16. Ванько, Л. В. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений [Текст] / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т. Сухих -М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. –264 с.
17. Володин, Н. Н. Цитокины и преждевременные роды [Текст] / Н.Н.Володин, А.Г.Румянцев, Е.Б.Владимирская, М.В.Дегтярёва // Педиатрия.- 2001. –№4. –С.72-77.
18. Волошина, А. В. Значение измененной продукции ангиогенных факторов и цитокинов в патогенезе преждевременных родов [Текст]: автореф. дис. докт. биол. наук / А.В. Волошина. – Ростов-на-Дону, 2010. – 123 с.

19. Выхристюк, Ю. В. Преждевременные роды с экстремально низкой и низкой массой плода. Ближайшие и отдаленные результаты [Текст]: автореф. дисс. канд. мед. наук. / Ю.В. Выхристюк.– Москва. – 2005.
20. Гаджиева, Ф. Р. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза [Текст] / Ф.Р. Гаджиева // Проблемы репродукции.– 2011.– №1.–С. 110-113.
21. Гайдышев, И. В. Анализ и обработка данных: специальный справочник [Текст] / И.В. Гайдышев. – СПб.: Питер, 2001. –784 с.
22. Гаспарян, Н. Д. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки [Текст] / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. - №2. – С. 21-27.
23. Говорун, В. М. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке [Текст] / В.М. Говорун, А.И. Арчаков //Биохимия. –2002.-Т.67, №10. – Р.1341-1359.
24. Гомазков, О. А. Молекулярные и; физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов [Текст] / О.А.Гомазков // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т.31, №4. – С. 48-59.
25. Гончарук, Ю. Н. Кислородзависимая и нитроксидзависимая ферментные системы макрофагов при стафилококковой и листериозной инфекциях [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / Ю.Н. Гончарук. Владивосток, 2005.- 153 с.
26. Гулькевич, Ю. В. Патология последа человека и влияние ее на плод [Текст] / Ю.В. Гулькевич, М.Ю. Маккавеева, Б.И. Никифорова.– Минск,1968.– 217с.
27. Гусякова, О. А. Метаболические аспекты невынашивания беременности, взаимосвязь с групповой принадлежности крови по системе АВО [Текст] / О.А. Гусякова, Н.В. Спиридонова, М.В. Буданова, О.И. Мелешкина // Практическая медицина. – 2011. – № 6 (54). – С. 45-49.

28. Давыдова, Д. А. Характеристика фенотипа клеток из амниотической жидкости человека [Текст] / Д.А. Давыдова, Е.А. Воротеляк, Ю.А. Смиронова // Acta Naturae. –2009. –№2. –С.112-119.
29. Дворянский, С. А. Преждевременные роды: Пролонгирование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод [Текст] // С.А. Дворянский, С.Н. Арасланова / Изд-во НГМА, Медицинская книга, 2002. – 93 с
30. Джобава, Э. М. Угроза преждевременных родов, новые возможности комплексной терапии [Текст] / Э.М.Джобава, Н.Б.Моисеева, Д.П.Артизанова, Ю.Э.Доброхотова // Актуальные вопросы невынашивания беременности Сборник клинических лекций. – Москва, 2007. –С.40-49,С.68-76.
31. Дмитриенко, Н. П. Влияние акцепторов оксида азота на критериально-значимые биохимические показатели у крыс с нитратной нагрузкой [Текст] / Н.П.Дмитриенко, С.В.Снов, Л.Н.Смердова и соавт. // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – С.24 -28.
32. Доброхотова, Ю. Э. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, Н.Б. Моисеева // Рос. вестник акушера-гинеколога. –2005. – №3. – С. 60-61.
33. Доброхотова, Ю.Э. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Иванова // Рос.вестн.акуш.-гин. –2008. –№6. –С.33-6.
34. Доброхотова, Ю. Э. Угрожающие преждевременные роды: спорные вопросы диагностики и токолитической терапии (обзор литературы) [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, А.С. Галкина, А.В. Ван и др. // Проблемы репродукции. – 2014. – 1(20). –С.77–81.
35. Друккер, Н. А. Влияние нарушенной плацентарной продукции нуклеотидов и аминокислот на развитие осложненной беременности [Текст] / Н.А Друккер, Т.Н. Погорелова, В.А. Линде / Пробл. репродукции.–2012.–№ 4.–С. 86-89.

36. Дятлова, Л. И. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности [Текст] / Л.И. Дятлова, Е.И. Ермолаева, Т.Н. Глухова // Инновационная наука. – 2015, № 11-3. – С. 218-221.
37. Евсюкова, И. И. Механизмы программирования заболеваний потомства при акушерской патологии [Текст] / И. И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, Вып. 3. – С. 197-203.
38. Ермошенко, Б. Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия в родах (проводящая система матки) [Текст] / Б.Г. Ермошенко, И.В. Дорофеева, М.Г. Шубич // Российский вестник акушера - гинеколога. – 2003. – №5. – С. 21
39. Ерофеев, Б. Б. Роль гормонов фетоплацентарного комплекса в диагностике угрожающих преждевременных родов [Текст] / Б.Б. Ерофеев, С.А. Иозефсон, Л.Г. Ерофеева // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 51-55.
40. Зиганшин, А. У. Участие простагландинов в индуцируемых сокращениях матки у беременной [Текст] / А.У. Зиганшин, Ю.Т. Зефирова, А.П.Зайцев // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, №4. – С. 294-298.
41. Зинчук, В. В. участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина [Текст] / В.В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2003. –Т. 34, Вып.2. – С. 33-45.
42. Клишо, Е. В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе [Текст] / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. –2003. – №2. – С. 62-71.
43. Ковалёв, В. В. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки [Текст] / В.В. Ковалёв, П.Б. Цывьян, Н.М. Миляева и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С. 10-13.

44. Ковалёв, И. В. Механизмы регуляции оксидом азота электрической и сократительной активности гладких мышц [Текст] / И.В.Ковалёв, М.Б.Баскаков, Л.В. Капилевич и др. // Успехи физиологических наук.–2004.–Т. 35, №3.–С. 20-36.
45. Коваленко, А. Е. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов [Текст] / А.Е. Коваленко, Н.И. Калинина, М.В. Алексеенкова, О.Б. Панина, Г.М. Савельева // Акушерство и гинекология. – 2013. № 3. – С. 43-47.
46. Козлов, П. В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности [Текст] / П.В. Козлов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №6(2). – С. 64-72.
47. Кокряков, В. Н. Очерки о врожденном иммунитете [Текст] / В.Н. Кокряков – СПб.: Наука, 2006. –261 с.
48. Корнилова, Т. Ю. Прогнозирование преждевременных родов с помощью микро-экспресс - информативной методики прямого спектрофотометрирования сыворотки крови [Текст] / Л.И. Трубникова, Л.М. Киселева // Сборник статей III Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи.– 2013. – С. 65-70.
49. Кравченко, Е. Н. Прогнозирование течения беременности и профилактика преждевременных родов посредством определения цитокинов [Текст]/ Е.Н. Кравченко, А.В. Мишутина // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – С. 14.
50. Краснопольский, В. И. Ведение беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе. Пособие для врачей [Текст] / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Л.И. Титченко и соавт. – М., 2006. – 24 с.
51. Крукиер, И. И. Продукция оксида азота и окислительная деструкция белков в плаценте при физиологической беременности и плацентарной недостаточности [Текст] / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, №10. – С. 418 – 420

52. Крукиер, И. И. Влияние генерации оксида азота на продукцию интерлейкинов и процессы синтеза простагландинов в плодных оболочках при спонтанной родовой деятельности и слабости родовых сил [Текст] / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова, А.В. Орлов // Биомедицинская химия. –2004. –Т.50, Вып. 3. – С. 304-308.

53. Крукиер, И. И. Ангиогенные факторы роста в околоплодных водах и сыворотке крови женщин при осложненной беременности [Текст] / И.И.Крукиер, А.В.Орлов, Л.В.Каушанская, Т.Н.Погорелова, И.В.Маркарьян // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спец. выпуск.-2005.-С.14-16.

54. Крукиер, И. И. Биохимические механизмы клеточной регуляции в плаценте и околоплодной среде при физиологической и осложненной беременности [Текст]: автореф. дис. докт. биол. наук / И.И. Крукиер. – Нижний Новгород, 2009. – 46 с.

55. Крукиер, И. И. Продукция интерлейкинов в гестационных тканях и ее влияние на процессы синтеза простагландинов при срочных и преждевременных родах [Текст] / И.И.Крукиер, А.В.Орлов // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. –2011. –№2. –С.67-69.

56. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А.Ланг, М.Сесик// М.: Практическая Медицина, 2011. –480 с.

57. Левкович, М. А. Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза [Текст] / М.А.Левкович, В.И.Орлов, М.В.Дударева // Российский аллергологический журнал. – 2008. –№1, прил.1. – С.153-154.

58. Липатов, И. С. Значение биоритмов основных физиологических показателей жизнедеятельности в диагностике угрозы преждевременных родов и оптимизации процессов адаптации у недоношенных новорожденных [Текст] / И.С. Ли-

патов, Ю.В. Тезиков, М.А. Есаргия, Е.С. Карнаухова // Человек и Вселенная. –2005. – №1 (44) – С. 84-89.

59. Липатов, И. С. Совершенствование диагностики фетоплацентарной недостаточности как клинический аспект здоровья будущего поколения [Текст] / И.С. Липатов, А.В. Жестков, Ю.В. Тезиков, А.В. Быков, Е.С. Карнаухова // Сборник трудов III-ей международной научно-практической конференции 8 - 9 июня 2005 г. в г. Самара «Здоровое поколение - международные ориентиры XXI века». – Москва – Самара, 2006. – С. 81-84.

60. Липатов, И. С. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности [Текст] / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.В. Быков, Р.Н. Насихулина, Г.А. Ергунов, И.А. Потапова, П.П. Пурыгин, Ю.П. Зарубин // Вестник Самарского государственного университета. –2006. – №4 (44). – С. 220 - 227.

61. Липатов, И. С. Значение оценки концентрации провоспалительных цитокинов у беременных для прогнозирования внутриутробного инфицирования плода [Текст] / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Г.В. Санталова, Е.С. Гасилина, Г.Р. Валева, Е.А. Кондорова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. –2008. –№8. –С. 436-440.

62. Логачев, М. Ф. Современные представления о задержке внутриутробного развития [Текст] / М.Ф. Логачев, Т.Ю. Ширяева, Г.Н. Розанова // Лекции по актуальным проблемам педиатрии. – Москва: РГМУ, 2000. – С. 167-174.

63. Малкоч, А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1) [Текст] / А.В.Малкоч, В.Г.Майданник, Э.Г.Курбанова // Нефрология и диализ. - 2000. –Т.2, №1-2. –С.22-29.

64. Мальцева, Л. И. Клиническое значение изменений миометрия у беременных с хронической специфической урогенитальной инфекцией [Текст] / Л.И.Мальцева, Т.П.Зефирова // Российский вестник акушера-гинеколога. –2006. – №1. –С.38-42.

65. Марков, Х. М. Эндогенные ингибиторы оксида азота и их значение в патологии [Текст] / Х.М.Марков // Российский педиатрический журнал. –2005. – №6. –С.31-35.
66. Марковская Т. В. Возможности современного акушерства при преждевременных родах [Текст] / Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, С.Л. Якутовская, А.В. Мардас, К.С. Марковская//Медицинские новости. –2015. –№ 2 (245). –С. 11-16.
67. Меджидова М.К. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов [Текст] / М.К. Меджидова, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан и др.// Проблемы репродукции. –2016. –№2. –С. 116-120.
68. Мелконова, К. Ю. Роль плода в инициации родовой деятельности [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / К.Ю. Мелконова. – Ростов н/Д, 1992. – 21 с.
69. Меньшикова, Е. Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме при различных функциональных состояниях [Текст] / Е.Б.Меньшикова, Н.К.Зенков, В.П.Реутов и др. // Биохимия. – 2000. –№4. –С.485-503.
70. Меньшикова, Е. Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания [Текст] / Е.Б.Меньшикова, Н.К.Зенков, В.З.Ланкин и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. –284с.
71. Михельсон, А. А. К вопросу о механизме инициации родов [Текст] / А.А.Михельсон, А.Ф.Михельсон, Н.Н.Попова // Российский вестник акушера-гинеколога. –2008. –Т.8, №3. –С.16-19.
72. Михельсон, А. А. Роль биологически активных веществ в подготовке и инициации родов [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А.Михельсон. – Ростов н/Д., 2009. –22 с.
73. Мурашко, Л. Е. Роль эндотелиального фактора в патогенезе гипертензии беременных [Текст] / Л.Е. Мурашко, О.Н. Ткачева, И.В. Тумбаев // Мат. VI Российского Форума «Мать и дитя». Москва, 2004. – С. 134- 135.

74. Назаренко, Л. Г. Дисплазии соединительной ткани как фактор риска преждевременной отслойки плаценты [Текст] / Л. Г. Назаренко, Н. Зоркота // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского гос. мед ун-та им. С. И. Георгиевского. – 2010. –Т. 145, Ч. III. – С. 122–124.

75. Назаренко, Л. Г. Перинатальные потери: взгляд через призму психологических проблем семьи (клинические наблюдения) [Текст] / Л. Г. Назаренко, И. А. Семеринская // Здоровье женщины. – 2010. – № 7. – С. 126–129.

76. Назаренко, Л. Г. Теория внутриутробного программирования как формула здоровья потомства [Текст] / Л.Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2012. –№5. – 26 с.

77. Недосейкина, М. С. Провоспалительные цитокины при преждевременных родах, ассоциированных с персистенцией урогенитальных микоплазм [Текст] / М.С. Недосейкина, Т.Н. Захаренкова, Е.И. Барановская //Охрана материнства и детства. – 2012. – № 2 (20). – С. 31-36.

78. Никитина, Е. В. Особенности гистологического строения плаценты при преждевременных родах [Электронный ресурс] / Е. В. Никитина, Н. М. Шулейко, О.П. Кустра. – БСМУ. – 2013.

79. Орлов, А. В. Клинико-диагностическое значение факторов роста, интерлейкинов вазоактивных компонентов в оценке характера осложнений беременности в 1 триместре [Текст] / А.В.Орлов, В.И.Орлов, И.И.Крукиер, К.Ю.Сагамонова и др. // Росс.вестник акуш. и гин. –2003. –С.4-7.

80. Орлов, А. В. Маркёры повреждения эндотелия при беременности, осложненной угрозой прерывания [Текст] / А.В.Орлов // Материалы III междисциплинарной конференции «Медицина, биология» с международным участием. – Петрозаводск, 2004. –С.7

81. Орлов, А. В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности [Текст]: автореф. дис. док. мед. наук / А.В. Орлов.- Ростов-на-Дону, - 2006. - 48с.
82. Орлов, В. И. Роль плодового миоглобина в инициации родов [Текст] / В.И. Орлов, Т.Н. Погорелова / Диагностика, лечение, профилактика обменно-эндокринных нарушений матери и ребенка. Сб. научно-практических работ. – М.- 1990. – С. 10-15.
83. Орлов, В. И. Новые данные о роли плода в инициации родов [Текст] / В.И. Орлов, Т.Н. Погорелова, К.Ю. Мелконова // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 12. – С. 26–27.
84. Орлов, В. И. Динамика вазоактивных соединений в плаценте при гипоксии [Текст] / В.И. Орлов, И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер / Материалы III Всероссийской конференции «Гипоксия. Механизмы, адаптация, коррекция», Москва. – 2002. – С.68.
85. Орлов, В. И. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых [Текст] / В.И. Орлов, А.В. Орлов, В.В. Авруцкая, Т.А. Заманская // Казанск. мед. журн. –2007. –Т.88,№2. –С.117-121.
86. Орлов, В. И. Околоплодные воды. Химический состав и биологические функции [Текст] / В.И.Орлов, Т.Н.Погорелова, К.Ю.Сагамонова, Н.А.Друккер. – Ростов-на-Дону: изд. Эверест, 2009. –224 с.
87. Орлов, В. И. Протеомный спектр амниотической жидкости при физиологической и осложненной беременности [Текст] / В.И. Орлов, Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – N 6. –С.4-8.
88. Осокина, А. А. Клинико-лабораторная характеристика (3-адренергического механизма при угрозе преждевременных родов [Текст]: дис. канд. мед. наук / А.А. Осокина. – Киров, 1998. – 229 с.

89. Павлов, О. В. Спонтанная и ЛПС – индуцированная секреция цитокинов тканью ворсинчатого хориона [Текст] / О.В. Павлов, Д.В. Лалаян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Том 141, №6. – С.668-671.
90. Паклин, Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ математический аппарат [Электронный ресурс] / Н.Паклин. –2006
<http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic>
91. Пестрикова, Т. Ю. Патоморфологическая характеристика отдельных звеньев системы мать-плацента-плод при преждевременных родах [Текст] / Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, Т.М.Бутко // Акушерство и гинекология. –2002. – №3. –С.25-27.
92. Поворознюк, А.И. Концептуальная модель объекта диагностики в компьютерных системах медицинской диагностики [Текст] / А.И. Поворознюк // Системи обробки інформації. – 2007. – 9 (67) . – с. 133-136
93. Погорелова, Т.Н. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности [Текст] / Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, И.И. Крукиер и др. – СПб.: Гиппократ, 2012. – 304 с.
94. Погорелова, Т. Н. Протеомные исследования околоплодных вод – новый подход к поиску маркеров задержки роста плода [Текст] / Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, В.О. Гунько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013.- №4 .
95. Погорелова, Т. Н. Биохимия амниотической жидкости [Текст] / Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, В.А. Линде / LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 132с.
96. Подтетенев, А. Д. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности и родов [Текст] / А.Д.Подтетенев, Т.В.Братчикова, Е.Н.Орлов. – Монография. –М.: «ВДВ Подмосковье», 2000. –222 с.

97. Посисеева, Л. В. Роль плацентарных белков, показателей продукции оксида азота, миоглобина и креатинкиназы в подготовке организма беременной к родам [Текст] / Л.В. Посисеева, О.В. Панова, А.О. Назарова, Г.Н. Кузьменко // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2004. – С. 167-168.
98. Посисеева, Л. В. Сверхранные преждевременные роды: плодовые и плацентарные факторы [Текст] / Л.В. Посисеева, Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида // Российский вестник акушера-гинеколога. –2015. –Т. 15, № 1. – С. 64-67.
99. Радзинский, В. Е. Патология околоплодной среды [Текст] / В.Е. Радзинский, Е.Н. Кондратьева, А.П. Милованов. - Киев: "Здоров'я", 1993. –125 с.
100. Радзинский, В. Е. Биохимия плацентарной недостаточности [Текст] / В.Е. Радзинский, П.Я. Смалько. –М.:РУДН, 2001. –273 с.
101. Радзинский, В. Е. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека [Текст] / В. Е Радзинский, А. П. Милованов, М. Н. Болтовская // Акушерство и гинекология. – 2004. –№4. –С. 15-18.
102. Радзинский, В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности [Текст] / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. –М, 2004. –350 с.
103. Радзинский, В. Е. Преждевременные роды: есть ли перспективы? [Текст] / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова, А.С. Гондаренко // «Акушерство и гинекология». – 2015. –№8-2. – С.99-103
104. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIC [Текст] / О.Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
105. Реутов, В. П. Биохимическое предопределение NO-синтетазной и нитроредуктазной компонент цикла оксида азота [Текст] / В.П.Реутов // Биохимия. – 1999. –№5. –С.634-651.

106. Реутов, В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности [Текст] / В.П.Реутов // Биохимия. – 2002. – Т.67, Вып.3 – С.353-376.
107. Рибони, Ф. Биохимические маркеры, прогнозирующие преждевременные роды у пациенток группы риска: фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста и фетальный фибронектин [Текст] / Ф. Рибони, А. Витуло, М. Дель’аванцо, М. Плебани // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2013. – № 3 (27). – С. 126-133.
108. Рокотянская, Е. А. Особенности состояния эндотелия сосудов и микроциркуляторного русла у беременных женщин с анемией лёгкой степени тяжести [Текст]: автореф. дис.канд. мед. наук / Е.А.Рокотянская. -Иваново, 2009. –38с.
109. Савельева, Г. М. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве [Текст] / Г.М. Савельева, Р. И. Шалина, Е. Р. Плеханова, А. Г.Таран, Е. С. Прядко // ПМ. -2010. №43. - С.7-12.
110. Савельева, Г. М. Акушерство [Текст] / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина, Л. Сичинава, М.А. Курцер. – Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 660с.
111. Савельева, Г. М. Ведение физиологических и осложненных родов [Текст] / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Е.Я. Караганова, Л.Е. Бреусенко, М.В. Третьякова // Акушерство и гинекология. –2011. – № 3. – С. 4-10.
112. Савельева, Г. М. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства [Текст] / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер, П.А. Клименко // «Акушерство и гинекология». – №8-2. – 2012. – 4-10 с.
113. Сазонов, А. В. Изучение механизмов долгосрочной модуляции бета-адренореактивности миометрия человека и животных [Текст]: автореф. дис. . канд. биол. наук / А.В. Сазонов. –Челябинск, 2000. – 24 с.
114. Сарвилина, И. В. Междисциплинарные исследования в медицине [Текст] / И.В. Сарвилина, В.Н. Каркищенко, Ю.В. Горшкова. – М.: Техносфера, 2007. –368 с.

115. Северина, И. С. Оксид азота. Потенцирование NO-зависимой активации растворимой гуанилатциклазы — (пато) физиологическое и фармакотерапевтическое значение [Текст] / И.С. Северина // Биомедицинская химия. –2007. –Т. 53. – С. 385-399.
116. Сельков, С. А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности [Текст] / С.А.Сельков, О.В.Павлов, А.В.Селютин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –2000. –№6. –С.604.
117. Сельков, С. А. Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности [Текст] / С.А.Сельков, О.В.Павлов, Д.В.Лалаян // Медицинская иммунология. –2003. –Т.5,№4. –С.341.
118. Серов, В. Н. Синдром задержки развития плода [Текст] / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2005, т. 13 №1. – С. 31-33.
119. Серов, В. Н. Эффективность профилактики преждевременных родов [Текст] / В.Н. Серов, О.И. Сухорукова //Акушерство и гинекология. – 2013. –№(3). – С.48-53.
120. Серов В.Н. Преждевременные роды - диагностика и терапия [Текст] / В.Н. Серов, О.И. Сухорукова //Медицинский Совет. – 2014. –№(9). – С.50-53.
121. Сидельникова, В. М. Тактика ведения преждевременных родов (лекция) [Текст] / В.М.Сидельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –1995. –№4. –С.19-25.
122. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок [Текст] / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 448 с.
123. Сидельникова, В. М. Угрожающие преждевременные роды тактика ведения [Текст] / В.М. Сидельникова, А.Г.Антонов // Акушерство и гинекология. –2006. –№ 4. –С. 66-68.

124. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности-современный взгляд на проблему [Текст] / В.М.Сидельникова//Акуш.и гин. –2007. –№5. –С.24-27.
125. Сидельникова, В. М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов [Текст] / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 43-47.
126. Симбирцев, А. С. Функциональный полиморфизм генов цитокинов регуляторных молекул воспаления [Текст] / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005;4(1). – С. 3-10.
127. Спиридонова, Н. В. Инфекционный фактор в структуре аномального течения беременности [Текст] / Н.В. Спиридонова, М.В. Буданова, Е.В. Мелкадзе // Материалы XII Всерос. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 27–28.
128. Спиридонова, Н. В. Состояние плаценты при преждевременных родах у беременных с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Н.В. Спиридонова, О.Б. Калинин // Фундаментальные исследования. –2012. –№ 10-2. – С. 315-317.
129. Степура, Т. Л. Роль оксида азота в регуляции сродства гемоглобина к кислороду при стрессе [Текст] / Т. Л. Степура, В. В. Зинчук. – Минск, 2012. – С. 306-309.
130. Таланова, И. Е. Содержание хемокинов у женщин с угрожающими преждевременными родами [Текст] / И.Е. Таланова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 32-37.
131. Тезиков, Ю. В. Программа ведения беременных женщин группы высокого риска развития плацентарной недостаточности [Текст] / Ю.В. Тезиков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2008. – №3-4. – С. 35-39.
132. Тезиков, Ю. В. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода [Текст] / Ю.В. Тезиков, И.С. Липа-

тов, В.А. Мельников, В.В. Минеева // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. – 2009. – №3 (57). – С. 33-41.

133. Тетруашвили, Н. К. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов [Текст] / Н.К. Тетруашвили, В.М.Сидельникова, В.Н.Верясов, Г.Т.Сухих // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. –№3. –С.37-45.

134. Тетруашвили, Н. К. Диагностическая определения цитокинов у больных и прогностическая привычным значимость в клиническую практику невынашиванием беременности [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.К.Тетруашвили. – М., 2000. –23 с.

135. Тетруашвили, Н. К. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве [Текст] / Н.К. Тетруашвили, О.А. Громова, В.Н. Серов // «Русский медицинский журнал». – №17, т. 20. – 2012. – С.846-851.

136. Товстановская, В. А. Изучение уровней эндотелина-1 в плазме крови при угрозе и развитии преждевременных родов [Текст] / В.А. Товстановская, И.В. Ус, Н.А. Комарова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. № 2. – С. 7-18.

137. Фаткуллин, И.Ф. «Рожденные «в рубашке» [Текст] / И.Ф. Фаткуллин, А. Мунавирова // Медицинская газета. – 2014. – №66.– 5 с.

138. Фаткуллин, И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода [Текст] / И.Ф. Фаткуллин, Е.В. Ульянина // Казанский мед.ж. – 2015. – №2. – С.220-223.

139. Хасанов, А. А. Участие пуринорецепторов и инфекционной патологии в нарушениях сократительной деятельности матки во время беременности [Текст] / А.А.Хасанов, Д.Н.Аблаева, Н.К.Минуллина и др. // Казанский медицинский журнал. – 2010. –№2. – С.255-259.

140. Хлыбова, С. В. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложнённом течении беременности [Текст] / С.В.Хлыбова,

В.И.Циркин, С.А.Дворянский и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. –№2. –С.4-7.

141. Ходжаева, З. С. Преждевременные роды. Клинический протокол [Текст] / З. С. Ходжаева, Г.Т. Сухих, Н.В. Вартапетова, Е.М. Шифман и др. // По материалам XII Российского форума «Мать и дитя», Москва. – 2011.

142. Ходжаева, З. С. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов [Текст] / З. С. Ходжаева, О. И. Федотовская, А. М. Холин // Акушерство и гинекология. – 2013. – N 5. – С. 17-22.

143. Хонина, Н. А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложнённой беременности [Текст] / Н.А.Хонина, Н.М.Пасман, А.А.Останин и др. //Акушерство и гинекология. –2006. –№2. –С.11-15.

144. Шалина, Р. И. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве [Текст] / Р.И. Шалина, Е.Р. Плеханова, А.Г. Таран, Е.С. Прядко // «Практическая медицина».№43. – 2010. – 7-12 с.

145. Шалина, Р. И. Акушерство: национальное руководство / Р.И. Шалина, З.С. Ходжаева под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.

146. Шляпников, М. Е. Преждевременные и срочные роды: лабораторные показатели цитокинового статуса и неспецифическая иммунологическая резистентность организма родильниц [Текст] / М.Е. Шляпников, И.С. Кияшко // Тольяттинский медицинский консилиум. –2011. –№ 5-6. – С. 39-42.

147. Щербаков, В. И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы [Текст] / В.И.Щербаков, Л.И.Еремеева // Бюл.СО РАМН. –2008. –№3(131). –С.38-44.

148. Aban, M. Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study [Text] / M. Aban, L. Cinel, M. Arslan et al. // Exp.Med. – 2004. –Vol.204, №3. –P.195-202.

149. Adams Waldorf, K. M. Pretreatment with Toll-like receptors 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines and prostaglandins in rhesus monkeys [Text] / K.M.Adams Waldorf, D.Persing // *Reproductive sciences*. –2008. –Vol.15,№2. –P.121-127.

150. Ahn, K. S. Nuclear factor-kappa B: from clone to clinic [Text] / K.S. Ahn, G. Sethi, B.B. Aggarwal // *Curr.Mol.Med*. –2007. –Vol.7,№7. –P.619-637.

151. Allen, T. K. Progesterone receptor membrane component 1 as the mediator of the inhibitory effect of progestins on cytokine-induced matrix metalloproteinase 9 activity in vitro [Text] / T.K. Allen, L. Feng, C.A. Grotegut, A.P. Murtha // *Reprod Sci*. – 2014 Feb;21(2). – P.260-268.

152. Allport, V. C. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the “functional progesterone withdrawal” [Text] / V.C. Allport, D. Pieber, D.M. Slater et al. // *Mol.Hum.Reprod*. –2001. –Vol.7,№6. –P.581-586.

153. Antunes, F. Redox regulation of NF-kappaB: from basic to clinical research [Text] / F. Antunes, D. Han // *Antioxid.Redox.Signal*. –2009. –Vol.11, №9. – P.2055-2056.

154. Arias, F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes [Text] / E. Arias, A. Victoria, K. Cho, F. Kraus // *Obstet. Gynecol*. –1997. –Vol. 89, N 2. – P. 265 - 271.

155. Bain, E. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth (Review) [Text] / E. Bain, P. Middleton, C.A. Crowther // *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley&Sons. –2012

156. Bacigalupo, G. The influence of acidity on hematocrit and hemoglobin values in newborn infant immediately after delivery [Text] / G. Bacigalupo, E.Z. Saling / *J Perinatal Med*. – 1981. Vol. 1. – P.205-212.

157. Bari, M. F. Elevated Soluble CD163 in gestational Diabetes Mellitus: Secretion from Human Placenta and Adipose Tissue [Text] / M.F. Bari, M.O. Weickert, K. Sivakumar et al. // PlosOne. –2014; 9(7); e101327.
158. Bar-Oz, B. Evaluation of human fetal urine as a source of amniotic fluid phospholipids [Text] / B. Bar-Oz, I. Arad // J. Fetal Diagnosis Therapy. –1996. –Vol. 11,N4. –P. 271 -274.
159. Barker, D. Fetal programming of coronary heart disease [Text] / D. Barker // TRENDS in Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 13, N 9. – P. 364-368.
160. Bauk, F. Estudo comparativo das dosagens de sodio, potassio, ureia, creatinina e acido urico no liquido amniotico entre 15-20 semanas e 38-42 semanas [Text] / F. Bauk, A. Moron, N. Novo / Revista Da Associacao Med. Brasileira. – 1996. - vol. 16. – p. 1-7.156
161. Bhat-Nakshatri, P. Identification of signal transduction pathways involved in constitutive NF-kappaB activation in breast cancer cells [Text] / P. Bhat-Nakshatri, C.J. Sweeney, H. Nakshatri // Oncogene. –2002. –Vol.21, №13. –P.2066-2078.
162. Biri, A. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction [Text] / A. Biri, N. Bozkurt, A.Turp et al. // Gynecol. Obstet. Invest. –2007. –Vol.64, №4. – P.187-192.
163. Boeldt, D. S. eNOS activation and NO function: pregnancy adaptive programming of capacitative entry responses alters nitric oxide (NO) output in vascular endothelium – new insights into eNOS regulation through adaptive cell signaling [Text] / D.S.Boeldt, F.X. Yi, I.M.Bird // J.Endocrinol. –2011. –Vol.210,№3. –P.243-258.
164. Braunewell, K. H. Visinin-like proteins (VSNL₈): interaction partners and emerging functions in signal transduction of a subfamily of neuronal Ca²⁺ - sensor proteins [Text] / K.H. Braunewell, A.J. Klein Szanto // Cell Tissue Res. –2009. –Vol.335, №2. –P.301-316.
165. Bredt, D. S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology [Text] / D.S.Bredt // Free Radic.Res. – 1999.–Vol.31,№6. –P.577-596.

166. Brocklehurst, P. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy [Text] / P. Brocklehurst, A. Gordon, E. Heatley, S.J. Milan // Cochrane Database Syst Rev. - 2013 Jan 31;1

167. Brunori, M. Control of cytochrome c oxidase activity by nitric oxide [Text] / M.Brunori, A.Giuffre, E.Forte et al. // Biochim. Biophys Acta.2004. –Vol.12, №1-3. – P.365-371.

168. Buchanan, S. L. Planned early birih versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks gestation for improving pregnancy outcome [Text] / S.L. Buchanan, C.A. Crowther, K.M. Levett, P. Middleton, J. Morris // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue#. Art. No.: CD004735. DOI:10.1002 / 14651858. CD004735.pub3.

169. Bujold, E. Proteomic profiling of amniotic fluid in preterm labor using two-dimensional liquid separation and mass spectrometry [Text] / E. Bujold, R. Romero, J.P. Kusanovic et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. - 2008. - Vol.21, N 10. - P. 697-713.

170. Buhimschi, I. A. Using proteomic analysis of the human amniotic fluid to identify histologic chorioamnionitis [Text] / I.A. Buhimschi, E. Zambrano, C.M. Pettker et al. // J.Obstet. Gynec. –2008. – Vol.111, N 2, Pt 1. P.403412.

171. Buhimschi, I. A. Multidimensional proteomics analysis of amniotic fluid to provide insight into the mechanisms of idiopathic preterm birth [Text] / I.A. Buhimschi, G. Zhao, V.A. Rosenberg // PLoS One. – 2008. –Vol.3, N4. – P. 1.

172. Buhimschi, I. A. Pathogenesis of spontaneous preterm birth [Text] / I.A. Buhimschi, Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G et al. // Expert Rev Mol Med. – 2010;12: e35.P.21040617

173. Buhimschi, C. S. Uterine activity during pregnancy and labor assessed by simultaneous recordings from the myometrium and abdominal surface in rat [Text] / Buhimschi C., Boyle M., Saade G., Robert G. // Am.J.Obstet.Gynecol. –1998. – Vol.178. –P.811-822.

174. Buhimschi, C. S. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate [Text] / C.S.Buhimschi, I.A.Buhimschi, S.Abdel-Razeq, V.A.Rosenberg, S.F.Thung et al.// *Pediatr.Res.* –2007. –№61. –P.318-324.
175. Cary, S. P. Nitric oxide signaling: no longer simply on or off [Text] / S.P.Cary, J.A.Winger. E.R.Derbyshire et al.//*Trends Biochem.Sci.*-2006.-Vol.31, №4. - P231-239.
176. Casey, M. L. Assay of bacterial endotoxin (lipopolisaccharide in human amniotic fluid). Potencial usefulness in diagnosis and management of preterm labor [Text]/ M.L. Casey, S. M. Cox, P.C. Mac Donald // *Am. J. Obstet. Ginecol.* - 1988.-Vol. 159. - P. 99.
177. Challis, J. R. G. Basic mechanisms of preterm labor. New perspectives for the effective treatment of preterm labor an international consensus [Text] / J.R.G. Challis, M.D. Mitchell // *Res. Glim Forums.* –1994. – №16. – P. 39 – 52.
178. Champion, H. C. Role of nitric oxide in the pathophysiology of heart failure [Text] / Champion H.C., Skaf M.W., Hare J.M. // *Heart Fail. Rev.* –2003. –Vol.8, №1. –P.35-46.
179. Chan-Kyung J. Proteomics analysis of human amniotic fluid [Text] / J. Chan-Kyung, C.K.Cho, S.J.Shan et al.//*J.Mol. Cell Proteomics.* –2007. –6, №8. – P.1406-1415.
180. Chang, E. Preterm birth and the role of neuroprotection [Text] /E. Chang // *BMJ* / –2015. – P. 350
181. Chen, F. New insights into the role of nuclear factor-kappaB in cell growth regulation [Text] / F. Chen, V. Castranova, X. Shi //*Am. J. Pathol.* –2001. –Vol.159, №2. –387-397.
182. Chmurzynska, A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases [Text] / Chmurzynska A. // *Nutr. Rev.* – 2010. – Feb., Vol. 68 (2). — P. 87—98.

183. Chwalisz, K. Role of nitric oxide in obstetrics [Text] / K.Chwalisz, I.Buhimschi, R.E.Garfield // *Prenat.Neonat.Med.* –1999. –Vol. 1. –P.292-328.
184. Cicek, M. Breast cancer metastasis suppressor 1 inhibits gene expression by targeting nuclear factor-kappaB activity [Text] / M. Cicek, R. Fukuyama, D.R. Welch et al. // *Cancer Res.* –2005. –Vol.65. –P.3586-3595.
185. Clapp, C. Peptide hormone regulation of angiogenesis [Text] / C. Clapp, S. Thebault, M.C. Jeziorski et al. // *Physiol. Rev.* –2009. –Vol.89, №4. –P.1177-1215.
186. Condon, J. C. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function [Text] / J.C. Condon, D.B. Hardy, K. Kovaric et al. // *Mol. Endocrinol.* –2006. –Vol.20, №4. –P.764-775.
187. Cookson, V. J. NF-kappaB function in the human myometrium during pregnancy and parturition [Text] / V.J. Cookson, N.R. Chapman // *Histol. Histopathol.* –2010. –Vol.25, №7. –P.945-956.
188. Cramer, M. NF-kappaB contributes to transcription of placenta growth factor and interacts with metal responsive transcription factor-1 in hypoxic human cells [Text] / M. Cramer, I. Nagy, B.J. Murphy et al. // *Biol. Chem.* –2005. –Vol.386, №9. –P.865-872.
189. Crane, J. M. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth [Text] / J. M. Crane, D. Hutchens // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – V.32, №5. – P. 640–645.
190. Dang – Kilduff, L. Fetal Programming and ReProgramming [Text]/ Dang-Kilduff L. // *Sweet Success: Diabetes and pregnancy newsletter.* – 2008. – V. 6, Is. 4. – P.1.
191. Davis, L. The effects of anaemia as a programming agent in the fetal heart [Text] / L. Davis, K.L. Thornburg, G.D. Giraud // *J. Physiol.* 2005. - V. 15, № 565 Pt 1.-P. 35-41.

192. Delaria, K. A. Characterization of placental bikunin, a novel human serine protease inhibitor [Text] / K.A. Delaria, D.K. Muller, C.W. Marlor et al. // J. Biol. Chem. –1997. –Vol.272, №18. –P.12209-12214.

193. Di Renzo, G. C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth [Text] / G.C. Di Renzo, L.R. Cabero, F. Facchinetti // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, May. – 2006, 24(5). – P.659-667.

194. Di Renzo, G. C. Рекомендации по ведению самопроизвольных преждевременных родов Европейской Ассоциации перинатальной медицины [Text] / G.C. Di Renzo, L.C. Roura, F. Facchinetti, A. Antsaklis, G. Breborowicz, E. Gratacos et al. // Проблемы репродукции. – 2011, 4. – P.75-83.

195. Ducsay, C. A. eNOS activation and NO function: differential control of steroidogenesis by nitric oxide and its adaptation with hypoxia [Text] / C.A.Ducsay, D.A.Myers // J.Endocrinol.-2011.-Vol.210, №3.-P.259-269.

196. Dundar, O. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? [Text] / O.Dundar, A.A. Erikci, M. Muhcu, A. Ozturk // Hematology. - 2008; 13. – P. 46-48.

197. Drakeley, A. J. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials [Text] / A. J. Drakeley, O. Roberts, Z. Alfirevic // Obstet Gynecol. – 2003. – № 102. – P. 621-627.

198. Espinoza, J. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/ permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes [Text] / J. Espinoza, T. Chaiworapongsa, R. Romero et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. –2003. –Vol.13, №1. –P.2-21.

199. Fairhe, T. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease [Text] / T. Fairhe, E.R. Zell, S. Schrag // Obstet Gynecol.2013 Mar; 121(3):570-7.

200. Fenoglio, K. A. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: Functional and molecular aspects [Text] / K. A. Fenoglio, K. L. Brunson, T. Z. Baram // *Front Neuroendocrinol.* – 2006. – Vol. 27, N 2. – P. 180-192.
201. Flood, K. Prevention of preterm birth [Text] / K. Flood, F.D. Malone // *Seminars Fetal Neonat Med.* –2012; 17; 58e63
202. Fries, E. Bikunin-not just a plasma proteinase inhibitor [Text] / E.Fries, A.M.Blom // *Int.J.Biochem. Cell. Biol.* –2000. –№32. –P.125-137.
203. Garfield, R. E. Control of myometrial contractility and labor in basic mechanism control term and preterm birth [Text] / R.E. Garfield, C. Yallampalii // *Springer-Verlag.* – 1981. – P. 1-29.
204. Gibb, W. The role of prostaglandins in human parturition [Text] / W.Gibb // *Ann.Med.* –1998. –Vol.30. –P.235-241.
205. Godwin, S.L. Calcium-sensing receptor-mediated activation of phospholipase C-gamma1 is downstream of phospholipase C-beta and protein kinase C in MC3T3-E1 osteoblasts /S.L. Godwin, S.P. Soltoff [Text]//*Bone*, - 2002. -№4. –P.559-566.
206. Gogarten, W. Tumor necrosis factor alpha stimulates adenylyl cyclase activity in human myometrial cells [Text] / W.Gogarten, K.S.Lindeman, C.A.Hirshman et al. // *Biol.Reprod.* –2003. –Vol.68,№3. –P.751-757.
207. Goldenberg, R. L. The management of preterm labor [Text] / *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, №5.
208. Goldenberg , R. L. Epidemiology and causes of preterm birth [Text] / J.F. Culhane, J.D. Iams, R.Romero // *Lancet.* – 2008 Jan 5. – №371 (9606). – P.75-84.
209. Grenache, D. G. Cervicovaginal Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- β , and Interleukin-2 Receptor as Markers of Preterm Delivery [Text] / D.G.Grenache, K.Hankins, C.A.Parvin// *Clin. Chem.* –2004. –Vol.50, №10. –P.1839-1842.

210. Hassan, M. I. Proteomic analysis of human amniotic fluid from Rh(-) pregnancy [Text] / M.I.Hassan, V.Kumar, T.P.Singh et al. // *J.Prenat. Diagn.* –2008. – Vol.28, №2. –P.102-108.
211. Hassan, M. I. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein / M.I. Hassan, A. Waheed, S. Yadav et al. / *Mol. Cancer Res.*–2008. –Vol.6, N.6. – P.892-906.
212. Hayden M. S. Signaling to NF- κ B [Text] / M.S. Hayden, S. Ghosh // *Genes Dev.* –2004. –Vol.18.-P.2195-2224.
213. Hebisch, G. The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor [Text] / G. Hebisch, A.A. Graaug, T. Neumaier-Wagner et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 840–848.
214. Heelan, J. S. Resistance of group B streptococcus to selected antibiotics, including erythromycin and clindamycin [Text] / J.S. Heelan, M.E. Hasenbein, A.J. McAdam // *Clin. Microbiol.* 2004; 42: 1263–1264.
215. Heissmeyer, V. Shared Pathways of I B Kinase- Induced SCF TrCP-Mediated Ubiquitination and Degradation for the NF- κ B Precursor p105 and I B [Text] / V. Heissmeyer, D. Krappmann, E.N. Hatada, C. Scheidereit // *Mol. Cellular Biol.* – 2001. – 21(4). – P. 1024-1035.
216. Hettinger, A. M. Presence of the acute phase protein, bikunin, in the endometrium of gilts during estrous cycle and early pregnancy [Text] / A.M. Hettinger, M.R. Allen, B.R. Zhang et al. // *Biol. Reprod.* –2001. –Vol.65, №2. –P.507-513.
217. Hinz, M. Signal responsiveness of IkappaB kinases is determined by Cdc37-assisted transient interaction with Hsp90 [Text] / M. Hinz, M. Broemer, S.C. Arslan et al. // *J.Biol. Chem.* –2007. –Vol.282, №44. –P.32311-32319.
218. Hutchens, D. Transvaginal Sonographic Measurement of Cervical Length to Predict Preterm Birth in Asymptomatic Women at Increased Risk [Text] / D. Hutchens, J.M. Crane// *A Systematic Review. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, – 2008. – 31. – P. 579-587.

219. Insausti, C. L. The amniotic membrane as a source of stem cells [Text] / C.L. Insausti, M. Blanguer, P. Bleda // *Histol. Histopathol.* –2010. –Vol.25, №1. –P.91-98.
220. Jones, N. M. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery [Text] / N.M. Jones, C. Holzman, K.H. Friderici, K. Jernigan, H Chung, et al. // *J Reprod Immunol.* –2010 Dec; 87(1-2). – P.82-89.
221. Jung, H. S. Differential activation of mitogen activated protein kinases and nuclear factor-kappaB in lipopolysaccharide-treated term and preterm amnion cells [Text] / H.S. Jung, B.H. Yoon, J.K. Jun et al. // *Virchows Arch.* –2005. –Vol.447, №1. – P.45-52.
222. Kaczmarczyk, A. Plasma bikunin: half-life and tissue uptake [Text] / A. Kaczmarczyk, A.M. Blom, J. Alston-Smith et al. // *Mol.Cell Biochem.* –2005. – Vol.271,№1-2. –P.61-67.
223. Kanayama, N. Urinary trypsin inhibitor prevents uterine muscle contraction by inhibition of Ca⁺⁺ influx [Text] / N. Kanayama, E. Maradny, A. Halim, S. Liping, K. Maehara // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. –P. 192- 199.
224. Kayem, G. Preterm premature rupture of membranes: active or expectant management? [Text] / G. Kayem, F. Maillard // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2009. – №37(4). – C. - 334-41.
225. Kim, S. Y. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia [Text] / S.Y. Kim, H.M. Ryu, J.H. Yang et al. // *J. Korean med. Sci.* –2006. –Vol.21, №3. –P.452-456.
226. Kobayashi, H. Search for amniotic fluid-specific markers: novel biomarker candidates for amniotic fluid embolism [Text] / H. Kobayashi, K. Naruse, T. Sado et al. // *The Open Women's Health Journal.* –2011. –Vol. 5. –P.7-15.
227. Kolb-Bachofen, V. The role of nitric oxide [Text] / V.Kolb-Bachofen, A.Kuhn, C.V. Suschek // *Rheumatology (Oxford).* –2008. –Vol.47. –P.234-235.

228. Kulms, D. NF-kappaB and cytokines [Text] / D. Kulms, T. Schwarz // Vitam. Horm. –2006. –Vol.74. –P.283-300.
229. Kumar, A. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease [Text] / A. Kumar, Y. Takada, A.M. Boriek et al. // J. Mol. Med. (Berl). –2004. –Vol.82, №7. – P.434-448.
230. Lappas, M. Lipopolysaccharide and TNF-alpha activate the nuclear factor kappaB pathway in the human placental JEG-3 cells [Text] / M. Lappas, K. Yee, M. Permezel et al. // Placenta. –2006. –Vol.27, №6-7. –P.568-575.
231. Lappas, M. The role and regulation of the nuclear factor kappaB signaling pathway in human labour [Text] / M. Lappas, G.E. Rice // Placenta. –2007. –Vol.28, №5-6. –P.543-556.
232. Leiper, J. The therapeutic potential of targeting endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis [Text] / J.Leiper, M.Nandi // Nat. Rev. Drug Discov. –2011. – Vol.10, №4. –P.277-291.
233. Lindstro'm, T. M. The rove of nuclear factor kappa B in human labor [Text] / T.M. Lindstro'm, P.R. Bennett //Reproduction. –2005. –Vol.130. –P.569-581.
234. Liu, Y. Breast cancer metastasis suppressor 1 functions as a corepressor by enhancing histone deacetylase 1-mediated deacetylation of RelA p65 and promoting apoptosis [Text]/ Y. Liu, P.W. Smith, D.R. Jones // Mol.Cell. Biol. –2006. –Vol.26, №23. –P.8683-8696.
235. Lonergan, M. Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL), TRAIL Receptors, and the Soluble Receptor Osteoprotegerin in Human Gestational Membranes and Amniotic Fluid during Pregnancy and Labor at Term and Pre-term [Text] / M.Lonergan, D.Aponso et al. // J.Clin. Endocrinol. Metab. –2003. – Vol.88, №8. –P.3835-3844.
236. Lopez Bernal, A. Prostaglandin's, chorioamnionitis and preterm labor [Text] / A. Lopez Bernal, D.J. Hensell, R. Caneta Soler et al. // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 1987. –Vol. 94, N12. –P. 1156- 1158.

237. Loudon, J. A. Prostaglandin inhibitors in preterm labour [Text] / J.A.Loudon, K.M.Groom, P.R.Bennett // Best Pract.Res. Clin. Obstet.Gynaecol. –2003. –Vol.17, №5. –P.731-744.
238. Lackman, F. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards [Text]/ F. Lackman, V. Capewell, B. Richardson // Am. J. Obstet. Gynecol. –2001. –Vol.184, №5. – P.946-953.
239. Lahm, N. Interleukin 8 concentrations in amniotic fluid u peripheral venous plasma during human pregnancy parturition [Text] / N. Lahm, G.E. Rice // Acta Endocrinol. – 1993. – 129, N 3. – P. 220 - 224.
240. Mackler, A. M. Effects of endotoxin and macrophage-related cytokines on the contractile activity of the gravid murine uterus [Text] / A.M.Mackler, T.C.Ducsay, C.A.Ducsay et al. // Biol.Reprod. –2003. –Vol.69, №4. –P.1165-1169
241. Major, C. A. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes [Text] / C.A. Major, C.V. Towers, D.F. Lewis, T.J. Garite // Am J Obstet Gynecol. – 2003. -№ 188(6): 1551-4;
242. Maloni, J. A. Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest [Text] / Expert Rev ObstetGynecol. – 2011; 6: 385-93. Doi: 10.1586/eog.11.28.
243. Mancuso, M. S. Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women [Text] / M.S. Mancuso, J.M. Szychowski, J. Owen et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2010; 203. – P.259-265
244. Manuck, T. A. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? [Text] / T.A. Manuck, C.C. Maclean, R.M. Silver et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. Vol. 201. – № 4. – P. 414.
245. Maradny, E. Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction in term and preterm deliveries [Text] / E. Maradny, N. Kanayama, A.Halim, K. Maehara, T. Kobayashi // Gynecol. Obstet. 1996. – Vol. 41. – P. 96-102.

246. Marko-Varga, G. Proteomics and Disease Revisited: The Challenge of Providing Proteomic Tools into Clinical Practice [Text] / G. Marko-Varga, Thomas E. Fehniger // *Journal of Proteome Research - J PROTEOME RES* . –2010 vol. 9, no. 3, – P.1191-1192
247. Martin, J. A. Born a bit too early: recent trends in late preterm births [Text] / J.A. Martin, S. Kirmeyer, M. Osterman, R.A.Shepherd NCHS Data Brief. –2009 Nov; (24). – P.1-8.
248. Marvin, K. W. Expression of angiogenic and neurotrophic factors in the human amnion and choriondecidua [Text] / K.W. Marvin, J.A. Keelan, R.L. Eykholt et al. // *Am.J.Obstet.Gynecol.* –2002. –Vol.187,№3. –P.728-734.
249. Matsuzaki, H. Bikunin inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha induction in macrophages [Text] / H. Matsuzaki, H. Kobayashi, T. Yagyu et al. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*128. – 2004. V-N. il. – P. 1140 - 1147.
250. McCracken, S. A. Pregnancy-specific downregulation of NF-kappaB expression in T cells in humans is essential for the maintenance of the cytokine profile required for pregnancy success [Text] / S.A. McCracken, E. Gallery, J.M. Morris // *Journal of Immunology.* –2004. –Vol.172. –P.4583-4591.
251. McKinlay, C. J. D. Repeatantenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth [Text] / C.J.D. McKinlay, C.A. Crowther, Ph.Middieton, J.E. Harding // *a Cochrane Systematic Review American Journal of Obstetrics&Gynecology* March. – 2012. – P.187-194.
252. Menon, R. Analysis of association between maternal tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism (–308), tumor necrosis factor concentration, and preterm birth [Text] / R. Menon, M. Merialdi, A.P. Betrán, S. Dolan, et al. // *J Obstet Gynecol.* – 2006, Nov;195(5). – P.1240-1248.
253. Menon, R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health [Text] // *Pathog Glob Health.* – 2012 Jul; 106(3). – P.139-40.

254. Mishori, R. Chlamydia trachomatis infections screening, diagnosis, and management [Text] / R. Mishori, E.L. McClaskey, V.J. WinklerPrins // Am Fam Physician. –2012 Dec15;86 (12) – P.1127-32.
255. Mitchell, M. D. Actions of endothelin-1 on prostaglandin production by gestational tissues [Text] / M.D. Mitchell, R.J. Romero, R. Lepera et al. // Prostaglandins. – 1990. –Vol. 40; №6. –P. 627-635.
256. Mittal, P. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term [Text] / P.Mittal, R.Romero, A.L.Tarca, J.Gonzalez et al. // J.Perinat.Med. –2010. –Vol.38, №6. –P.617-643.
257. Modena, A. B. Amniotic fluid dynamic [Text] / A.B. Modena, S. Fieni // Acta Biomed. –2004. –Vol.75, №1. –P.11-13.
258. Monir-Bishty, E. The effects of metabolic inhibition on intracellular calcium and contractility of human myometrium [Text] / E.Monir-Bishty, S.J.Pierce, S.Kupittayanant, A.Shmygol // B.J.OG. –2003. –Vol.110, №12. –P.1050-1056.
259. Morris, J. Early planned birth may reduce neonatal sepsis compared to expectant management following preterm premature rupture of the membranes close to term [Text] / J. Morris // Evid Based Med. – 2012 Nov2.
260. Morris, S. M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases [Text] / S.M.Morris // Br.J.Pharmacol. –2009. –Vol.157, №6. – P.922-930.
261. Morton, B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? [Text] / B. Morton, A. Richardson, S.Duncan // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 77(2). – P. 199-202.
262. Murthy, S. Automatic construction of decision trees from data: A multidisciplinary survey [Text] / Data Mining and Knowledge Discovery. - 1998, – 2. – P. 345–389.
263. Nakagawa, T. Endothelial nitric oxide synthase [Text] / T.Nakagawa, R.J.Johnson // Contrib.Nephrol. –2011. –Vol.170. – P.93-101.

264. Newton, E. R. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection [Text] / E.R. Newton, J. Piper // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol, 176, N3. – P. 672-677.
265. Nour, N. Premature Delivery and the Millennium Development Goal [Text] // *Rev Obstet Gynecol.* – 2012;5(2). – P.100-105
266. Odibo, A. O. Prevention of preterm birth by cervical cerclage compared with expectant management: a systematic review [Text] / A.O. Odibo, M. Elkousy, S.H. Ural, G.A. Macones // *Obstet Gynecol Surv.* – 2003. – №58. –P. 130-136.
267. Oger, S. Interleukin-1beta induces phosphodiesterase 4B2 expression in human myometrial cells through a prostaglandin E2- and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent pathway [Text] / S. Oger, C. Méhats, E. Dallot, F. Ferré, M.J. Leroy // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002 Dec; 87(12). – P.5524-31.
268. Oger, S. Evidence for a role of phosphodiesterase 4 in lipopolysaccharide-stimulated prostaglandin E2 production and matrix metalloproteinase-9 activity in human amniochorionic membranes [Text] / S. Oger, C. Méhats, E. Dallot, F. Ferré, M.J. Leroy // *J Immunol.* – 2005 Jun 15; 174(12) – P.8082-9.
269. Park, J. S. Identification of proteomic biomarkers of preeclampsia in amniotic fluid using SELDI-TOF mass spectrometry [Text] / J.S. Park, K.J. Oh, E.R. Norwitz et al. // *J. Reprod. Sci.* -2008. – Vol.15, N 5. – P. 457-68.
270. Pasquier, J. C. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study) [Text] / J.C. Pasquier, J.C. Picaud, M. Rabilloud et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – №143 (1). – P. 18-23.
271. Phadke, P. A. BRMSI suppresses breast cancer experimental metastasis to multiple organs by inhibiting several steps of the metastatic process [Text] / P.A. Phadke, K.S. Vaidya, K.T. Nash et al. // *Am.J.Pathol.*–2008.–Vol.172, №3. –P.809-817.
272. Poyton, R. O. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling [Text] / R.O. Poyton, K.A. Ball, P.R.Castello // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009 Sep; 20 (7). – P.332-340.

273. Prasad, A. S. Zinc. Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation [Text] / Prasad A.S. Zinc // *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab.Care.* –2009. –Vol.12, №6. –P.646-652.

274. Rabe, H. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes [Text] / H. Rabe, J.L. Diaz-Rossello, L. Duley, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012 Aug 15;8: CD003248. doi: 10.1002/14651858.CD003248.pub3.

275. Rafikov, R. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity [Text] / R. Rafikov, F.V. Fonseca, S. Kumar et al. // *J.Endocrinol.*-2011.-Vol.210,№3.-P.271-284.

276. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis [Text] / W.Risau // *J.Nature.* – 1997. –Vol.386, №6. –P.671-674.

277. Roberts, C. L. Survival, Hospitalization, and Acute-Care Costs of Very and Moderate Preterm Infants in the First 6 Years of Life: A Population-Based Study [Text] / C.L. Roberts, A.S. Stephens, S.J.Lain // *J Pediatr.* –2016. – P.169:61.

278. Romero, R. Infection and labor IV. Cachetin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor [Text] / R. Romero, K. Manogue, M. Mitchell, Y. Wu, E. Oarzyn // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. - №16. – P. 336-341.

279. Romero, R. Amniotic fluid glucose concentration: A rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor [Text] / R. Romero, C. Jimenes, A.K. Londa et al. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* –1990. Vol. 163, N 3. – P. 968 - 974.

280. Romero, R. The role of infection in preterm labour and delivery [Text] / R.Romero, R.Gomez, T.Chaiworepong et al. // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* –2001. – Vol.15 (supp.2). –P.41-56.

281. Romero, R. Proteomic analysis of amniotic fluid to identify women with preterm labor and intra-amniotic inflammation/infection: the use of a novel computational method to analyze mass spectrometric profiling [Text] / R. Romero, J. Espinoza, W.T. Rogers et al. // *J.Matern. Fetal Neonatal. Med.* –2008. –Vol.21, №6. –P.367-388.

282. Romero, R. Preterm labor: One syndrome, many causes [Text] / R. Romero, K. Sudhansu, J. Susan // *Science.* – 2014. – vol. 345 (6198). – P. 760–765

283. Romero, R. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes [Text] / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, S.J. Korzeniewski, P. Chaemsaitong, F. Gotsch // *J Reprod Immunol.* – 2015; – №72 (5). – P. 458-474.

284. Sadlonov, V. Participation of BKCa²⁺ and KATP potassium ion channels in the contractility of human term pregnant myometrium in vitro conditions [Text] / V. Sadlonov, S. Franova, K. Dokus et al. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* – 2011. –Vol. 37, N 3. – P. 215–221.

285. Samant, R. S. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) inhibits osteopontin transcription by abrogating NF-kappaB activation [Text] / R.S. Samant, D.W. Clark, R.A. Fillmore et al. // *Mol.Cancer.* –2007. –Vol.6. –P.6

286. Sand, A. E. Effects of nitric oxide donors and inhibitors of nitric oxide signaling on endothelin – and serotonin –induced contractions in human placental arteries [Text] / A.E.Sand, E.Andersson, G.Fried // *Acta Physiol. Scand.* –2002. –Vol.174, №3. –P.217-223.

287. Sarandakou, A. Amniotic fluid hormone profiles during normal and abnormal pregnancy [Text] / A. Sarandakou, D. Kassanos, I. Phocas et al. // *Clin.Exp.Obstet.Gynecol.* –1992. –Vol.19,№3. –P.180-188.

288. Schleubner, E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor *Deutsches Arzteblatt International* [Text] / E. SchleuBner // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013; 110(13). – P.227-36

289. Simeonidis, S. ESE-1, an enterocyte-specific Ets transcription factor, regulates MIP-3alpha gene expression in Caco-2 human colonic epithelial cells [Text] / S. Simeonidis, J.H. Kwon, S. Keates, F. Grall, T.A. Libermann et al. // *J Biol Chem.* – 2003;278. –P.875–84.
290. Slattery, M. M. Preterm delivery [Text] / M.M. Slattery, J.J. Morrison // *Lancet.* –2002; 360. –P.1489–97.
291. Stallmach, T. Expression pattern of cytokines in the different compartments of the fetomaternal unit under various conditions [Text] / T. Stallmach, G. Hebisch, H. Joller et al. // *Reproduct. Fertility Develop.* – 1995. – 7, N6. –P. 1573- 1560.
292. Steinborn, A. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition [Text] / A. Steinborn, M. Khnert, E. Halberstadt // *J Perinat Med.* – 1996. –№ 24. - P.381-90.
293. Sunahori, K. The S100A8/A9 heterodimer amplifies proinflammatory cytokine production by macrophages via activation of nuclear factor kappa B and p38 mitogenactivated protein kinase in rheumatoid arthritis [Text] / K. Sunahori, M.Yamamura, J. Yamana et al. // *Arthritis Res. Ther.*-2006.-Vol.8,№3.-P.69.
294. Surbek, D. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration [Text] / D. Surbek, G. Drack, O. Irion et al. // *Arch Gynecol Obstet.* –2012, 29 April. –5p.
295. Swadpanich, U. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery [Text] / U. Swadpanich, P. Lumbiganon, W. Prasertcharoensook, M. Laopaiboon // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* –2008, Issue 2. Art. No.: CD006178.
296. Taylor, C. T. The role of NF-kappaB in hypoxia-induced gene expression [Text] / C.T. Taylor, E.P. Cummins // *Ann. NY Acad.Sci.*–2009.–Vol.1177.–P.178-184.
297. Tisi, D. K. Total protein concentration in human amniotic fluid is negatively associated with infant birth weight [Text] / D.K. Tisi, J.J. Emard, K.G. Koski / *J. Nutr.* – 2004. –Vol.134, N 7. – P.1754-1758.

298. Thamsen M. Is overoxidation of peroxiredoxin physiologically significant? [Text] / M.Thamsen, C. Kumsta, F. Li et al. // *Antioxid. Redox. Signal.* –2011. –Vol.14, №4. –P.725-730.
299. Thornburg, L. L. What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour [Text] / L.L.Thornburg, D.N. Hackney, C. Olson-Chen // *Paediatr Perinat Epidemiol.* –2013; 27(5): –452-60.
300. Tsangaris, G. T. The amniotic fluid cell proteome [Text]/ G. Tsangaris, R. Weitzdorfer, D. Pollak et al. // *Electrophoresis.* – 2005. –Vol.26. – P. 1168-1173.
301. Tsangaris, G. T. The normal human amniotic fluid supernatant proteome [Text] / G.T.Tsangaris, A.Kolialexi, P.M.Karamessinis et al. // *In Vivo.* –2006. – Vol.20,№4. –P.479-490.
302. Uszynski, W. Concentration of annexin V in gestational tissues: placenta, fetal membranes, myometrium and amniotic fluid [Text] / W. Uszynski, E. Zekanowska, M. Uszynski et al. // *J.Ginekol. Pol.*-2006. –Vol.77, №8. –P.603-609.
303. Vadillo-Ortega, F. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes [Text] / F. Vadillo-Ortega, A. Ayala-Ruiz, M. Selman Liama // *Obstet. Gynecol.* –1990. – Vol. 75, N 1. – P. 84 - 88.
304. Vaidya, K. S. Breast cancer metastasis suppressor-1 differentially modulates growth factor signaling [Text] / K.S. Vaidya, S. Harihar, P.A. Phadke et al. // *J.Biol.Chem.* –2008. –Vol.283, №42. –P.28354-28360.
305. Van Eerden, P. Annexin A5 levels in midtrimester amniotic fluid: association with intrauterine growth restriction [Text] / P. Van Eerden, X.X. Wu, C. Chazotte et al. // *Am.J.Obstet.Gynec.* –2006. –Vol.194,№5. –P.1371-1376.
306. Vidaeff, A. C. Potential biochemical events associated with initiation of labor [Text] / A.C.Vidaeff, S.M.Ramin // *Curr. Med.Chem.* –2008. –Vol.15,№6. – P.614-709.

307. Villar, J. Preterm delivery syndrome: the unmet need [Text] / J. Villar, E.J. Ez-curra, V.G. Fuente, L.Canpodonico // Res. Clin. Forums.–1994.– Vol.16. – P.9-33.
308. Vogel, I. Preterm delivery predicted by soluble CD163 and CRP in women with symptoms of preterm delivery [Text] / I. Vogel, J. Grove, P.Thorsen et al. // BJOG. – 2005 Jun; 112(6); P.732-42.
309. Wang, Y. Y. The effects of lead exposure on placental NF-kappaB expression and the consequences for gestation [Text] / Y.Y. Wang, K.X. Sui, H. Li et al. //Reprod.Toxicol. –2009. –Vol.27, №2. –P.190-195.
310. Werner E. F. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis [Text] / E.F. Werner, C.S. Han, C.M. Pettker et al. // Ultra-sound Obstet Gynecol. – 2011; 38. –P.32-7.
311. Werner, E. F. Mode of Delivery and Neonatal Outcomes in Preterm, Small-for-Gestational-Age Newborns [Text] / E.F.Werner, D.A. Savitz, T.M. Janevi, R.M. Ehsanipoor et al. // Obstet Gynecol. –2012;120. –P.560-4
312. WHO Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth/ WHO March of Dimes, PMNCH, Save the children [Text] // World Health Organization. Geneva, 2012. -128p.
313. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcome [Text] /World Health Organization France, 2015 -100p.
314. Wong, E. T. Roles of NF-kappaB in health and disease: mechanisms and therapeutic potential [Text] / E.T.Wong, V.Tergaonkar // Clin.Sci. (Lond). –2009. – Vol.116, №6. –P.451-465.
315. Yan, X. Localization of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) and inhibitory factor-kappa B (I kappa B) in human fetal membranes and deciduas at term and pre-term delivery [Text] / X. Yan, M. Sun, W. Gibb // Placenta. –2002. –Vol.23, №4. – P.288-293.
316. Ye, X. Detection of nitric oxide in single cells [Text] / X.Ye, S.S.Rubakhin, J.V. Sweedler // Analyst. –2008. –Vol.133, №4. –P.423-433.

317. Yılmaz, Y. Maternal-fetal proinflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth [Text] / Y. Yılmaz, H. Verdi, A. Taneri et al. // DNA Cell Biol. – 2012 Jan;31(1). – P.92-97.

318. Zingarelli B. Nuclear factor-kappaB [Text] / B. Zingarelli // Crit.Care Med. –2005. –Vol.33, №12. –P.414-416.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДКН | Дисфункция коры надпочечников |
| ЗРП | Задержка роста плода |
| ИППП | Инфекции, передающиеся половым путем |
| ИЦН | Истмико-цервикальная недостаточность |
| МКБ-10 | Международная классификация болезней 10 пересмотра |
| ПГ | Простагландины |
| ПР | Преждевременные роды |
| РПР | Ранние преждевременные роды |
| СЭФР А | Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А |
| ТФР _β | Трансформирующий фактор роста β |
| ФЛА ₂ | Фосфолипаза А ₂ |
| ФНО _α | Фактор некроза опухоли α |
| ФПН | Фетоплацентарная недостаточность |
| ФС МПП | Функциональная система «мать-плацента-плод» |
| ЩЖ | Щитовидная железа |
| ЭКО | Экстракорпоральное оплодотворение |
| NO | Оксид азота |
| NO _s , NO-синтаза | Нитроксидсинтаза |
| NO _x | Метаболиты оксида азота |
| p65 NF-κB | Субъединица p65 транскрипционного ядерного фактора κB |
| r | Коэффициент корреляции по непарметрическому критерию Спирмена |
| p ₁ | Величина статистической значимости исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными группы контроля |
| p ₂ | Величина статистической значимости исследованных данных II клинической группы по сравнению с данными группы контроля |
| p ₃ | Величина статистической значимости исследованных данных I клинической группы по сравнению с данными II клинической группы |

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1 – Корреляционный анализ по непараметрическому критерию Спирмена клеточных биорегуляторов сократительной деятельности матки сыворотки крови и околоплодных вод у женщин с физиологическим течением беременности

| | Аннексин сыворотка крови | Аннексин околоплодные воды | Фосфолипаза _{A2} сыворотка крови | Фосфолипаза _{A2} околоплодные воды | p65 NF-κB сыворотка крови | p65 NF-κB околоплодные воды | СЭФР А сыворотка крови | NO _x сыворотка крови | NOs сыворотка крови | Кахектин сыворотка крови | СЭФР А околоплодные воды | NO _x околоплодные воды | NOs околоплодные воды | Кахектин околоплодные воды |
|---------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Аннексин сыворотка крови | 1,00 | 0,5 | 0,33 | 0,56 | 0,32 | 0,22 | 0,36 | -0,24 | -0,30 | 0,06 | 0,28 | -0,68 | 0,01 | -0,65 |
| Аннексин околоплодные воды | 0,05 | 1,00 | 0,13 | 0,36 | 0,10 | 0,13 | -0,06 | -0,08 | -0,09 | 0,05 | 0,33 | -0,01 | 0,06 | -0,43 |
| Фосфолипаза _{A2} сыворотка крови | 0,33 | 0,13 | 1,00 | -0,15 | 0,31 | 0,11 | 0,30 | 0,45 | -0,23 | 0,24 | -0,24 | -0,06 | 0,32 | -0,37 |
| Фосфолипаза _{A2} околоплодные воды | 0,56 | 0,36 | 0,15 | 1,00 | 0,34 | 0,55 | -0,19 | -0,40 | -0,14 | -0,20 | 0,57 | -0,47 | -0,16 | -0,60 |
| p65 NF-κB сыворотка крови | 0,32 | 0,10 | 0,31 | 0,34 | 1,00 | 0,03 | -0,01 | -0,12 | 0,48 | 0,32 | 0,41 | -0,44 | -0,13 | 0,01 |
| p65 NF-κB околоплодные воды | 0,22 | 0,13 | 0,11 | 0,55 | 0,03 | 1,00 | -0,35 | -0,23 | -0,23 | -0,48 | 0,07 | -0,21 | 0,41 | -0,15 |
| СЭФР А сыворотка крови | 0,36 | 0,06 | 0,30 | -0,19 | 0,01 | -0,35 | 1,00 | 0,12 | 0,05 | 0,55 | -0,04 | -0,01 | -0,07 | -0,14 |
| NO _x сыворотка крови | -0,24 | 0,08 | 0,45 | -0,40 | 0,12 | -0,23 | 0,12 | 1,00 | -0,04 | 0,30 | -0,57 | 0,15 | 0,10 | -0,02 |
| NOs сыворотка крови | -0,30 | 0,09 | 0,23 | -0,14 | 0,48 | -0,23 | 0,05 | -0,04 | 1,00 | 0,37 | 0,45 | 0,17 | 0,05 | 0,34 |
| Кахектин сыворотка крови | 0,06 | 0,05 | 0,24 | -0,20 | 0,32 | -0,48 | 0,55 | 0,30 | 0,37 | 1,00 | 0,11 | -0,05 | -0,10 | -0,07 |
| СЭФР А околоплодные воды | 0,28 | 0,33 | 0,24 | 0,57 | 0,41 | 0,07 | -0,04 | -0,57 | 0,45 | 0,11 | 1,00 | -0,07 | -0,16 | -0,34 |
| NO _x околоплодные воды | -0,68 | 0,01 | 0,06 | -0,47 | 0,44 | -0,21 | -0,01 | 0,15 | 0,17 | -0,05 | -0,07 | 1,00 | 0,07 | 0,35 |
| NOs околоплодные воды | 0,01 | 0,06 | 0,32 | -0,16 | 0,13 | 0,41 | -0,07 | 0,10 | 0,05 | -0,10 | -0,16 | 0,07 | 1,00 | 0,21 |
| Кахектин околоплодные воды | -0,65 | 0,43 | 0,37 | -0,60 | 0,01 | -0,15 | -0,14 | -0,02 | 0,34 | -0,07 | -0,34 | 0,35 | 0,21 | 1,00 |

Примечание: $r < 0,2$ – связь отсутствует, $0,2 < r < 0,4$ – слабая связь, $0,4 < r < 0,6$ – средняя связь, $0,6 < r < 0,8$ – сильная связь, $r > 0,8$ – очень сильная связь.

Приложение №2 - Корреляционный анализ по непараметрическому критерию Спирмена клеточных биорегуляторов сократительной деятельности матки сыворотки крови и околоплодных вод у женщин с ранними преждевременными родами (28-33 недели)

| | Аннексин сыворотка крови | Аннексин околоплодные воды | Фосфолипаза _{A2} сыворотки крови | Фосфолипаза _{A2} околоплодные воды | p65 NF-kB сыворотки крови | p65 NF-kB околоплодные воды | СЭФР А сыворотки крови | NO _x сыворотки крови | NOs сыворотки крови | Кахектин сыворотки крови | СЭФР А околоплодные воды | NO _x околоплодные воды | NOs околоплодные воды | Кахектин околоплодные воды |
|---------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Аннексин сыворотка крови | 1,00 | 0,08 | -0,14 | 0,30 | -0,44 | -0,20 | 0,31 | 0,29 | -0,17 | 0,39 | -0,32 | -0,44 | -0,04 | 0,16 |
| Аннексин околоплодные воды | 0,08 | 1,00 | -0,18 | 0,18 | 0,44 | 0,21 | -0,29 | 0,04 | 0,15 | 0,13 | -0,31 | -0,02 | -0,04 | -0,02 |
| Фосфолипаза _{A2} сыворотки крови | -0,14 | -0,18 | 1,00 | 0,18 | 0,12 | 0,42 | -0,14 | -0,32 | 0,06 | 0,21 | 0,04 | 0,42 | 0,15 | -0,11 |
| Фосфолипаза _{A2} околоплодные воды | -0,30 | 0,18 | 0,18 | 1,00 | 0,86 | 0,33 | -0,48 | -0,63 | -0,23 | 0,22 | -0,32 | 0,05 | -0,21 | -0,10 |
| p65 NF-kB сыворотки крови | -0,44 | 0,44 | 0,12 | 0,86 | 1,00 | 0,33 | -0,66 | -0,64 | -0,18 | 0,00 | -0,36 | 0,17 | -0,14 | -0,09 |
| p65 NF-kB околоплодные воды | -0,20 | 0,21 | 0,42 | 0,33 | 0,33 | 1,00 | -0,45 | -0,10 | -0,06 | 0,25 | -0,01 | 0,54 | -0,23 | -0,19 |
| СЭФР А сыворотки крови | 0,31 | -0,29 | -0,14 | -0,48 | -0,66 | -0,45 | 1,00 | 0,36 | -0,30 | 0,41 | 0,36 | -0,44 | 0,20 | 0,40 |
| NO _x сыворотки крови | 0,29 | 0,04 | -0,32 | -0,63 | -0,64 | -0,10 | 0,36 | 1,00 | 0,20 | -0,06 | 0,15 | -0,23 | 0,27 | 0,24 |
| NOs сыворотки крови | -0,17 | 0,15 | 0,06 | -0,23 | -0,18 | -0,06 | -0,30 | 0,20 | 1,00 | -0,46 | 0,20 | 0,21 | -0,18 | -0,44 |
| Кахектин сыворотки крови | 0,39 | 0,13 | 0,21 | 0,22 | 0,00 | 0,25 | 0,41 | -0,06 | -0,46 | 1,00 | -0,28 | -0,25 | -0,15 | 0,28 |
| СЭФР А околоплодные воды | -0,32 | -0,31 | 0,04 | -0,32 | -0,36 | -0,01 | 0,36 | 0,15 | 0,20 | -0,28 | 1,00 | 0,20 | 0,08 | -0,08 |
| NO _x околоплодные воды | -0,44 | -0,02 | 0,42 | 0,05 | 0,17 | 0,54 | -0,44 | -0,23 | 0,21 | -0,25 | 0,20 | 1,00 | 0,16 | -0,46 |
| NOs околоплодные воды | -0,04 | -0,04 | 0,15 | -0,21 | -0,14 | -0,23 | 0,20 | 0,27 | -0,18 | -0,15 | 0,08 | 0,16 | 1,00 | 0,43 |
| Кахектин околоплодные воды | 0,16 | -0,02 | -0,11 | -0,10 | -0,09 | -0,19 | 0,40 | 0,24 | -0,44 | 0,28 | -0,08 | -0,46 | 0,43 | 1,00 |

Примечание: $r < 0,2$ – связь отсутствует, $0,2 < r < 0,4$ – слабая связь, $0,4 < r < 0,6$ – средняя связь, $0,6 < r < 0,8$ – сильная связь, $r > 0,8$ – очень сильная связь.

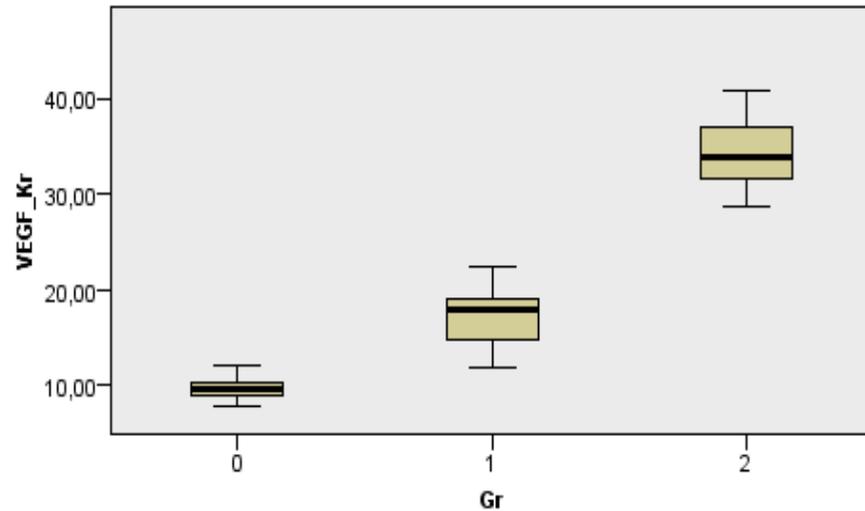
Приложение №3 - Корреляционный анализ по непараметрическому критерию Спирмена клеточных биорегуляторов сократительной деятельности матки сыворотки крови и околоплодных вод у женщин с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней)

| | Аннексин сыворотка крови | Аннексин околоплодные воды | Фосфолипаза _{A2} сыворотки крови | Фосфолипаза _{A2} околоплодные воды | p65 NF-kB сыворотки крови | p65 NF-kB околоплодные воды | СЭФР А сыворотки крови | NO _x сыворотки крови | NOs сыворотки крови | Кахектин сыворотки крови | СЭФР А околоплодные воды | NO _x околоплодные воды | NOs околоплодные воды | Кахектин околоплодные воды |
|---------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Аннексин сыворотка крови | 1,00 | 0,29 | 0,19 | -0,22 | -0,39 | -0,12 | 0,03 | 0,10 | -0,23 | -0,14 | 0,28 | -0,45 | 0,47 | -0,36 |
| Аннексин околоплодные воды | -0,29 | 1,00 | 0,03 | 0,42 | 0,55 | -0,07 | -0,20 | 0,27 | 0,00 | 0,14 | -0,59 | 0,15 | 0,13 | 0,28 |
| Фосфолипаза _{A2} сыворотки крови | 0,19 | 0,03 | 1,00 | 0,00 | 0,21 | -0,08 | -0,08 | -0,09 | 0,28 | -0,39 | -0,20 | -0,20 | 0,30 | 0,39 |
| Фосфолипаза _{A2} околоплодные воды | 0,22 | 0,42 | 0,00 | 1,00 | 0,35 | -0,43 | -0,70 | 0,41 | -0,32 | 0,09 | -0,61 | 0,55 | -0,26 | 0,06 |
| p65 NF-kB сыворотки крови | -0,39 | 0,55 | 0,21 | 0,35 | 1,00 | 0,05 | -0,10 | 0,21 | 0,07 | 0,12 | -0,68 | 0,24 | -0,02 | 0,57 |
| p65 NF-kB околоплодные воды | -0,12 | -0,07 | -0,08 | -0,43 | 0,05 | 1,00 | 0,70 | -0,24 | 0,18 | 0,41 | 0,13 | -0,01 | 0,20 | 0,16 |
| СЭФР А сыворотки крови | 0,03 | -0,20 | -0,08 | -0,70 | -0,10 | 0,70 | 1,00 | -0,39 | 0,23 | -0,08 | 0,18 | -0,04 | 0,26 | 0,04 |
| NO _x сыворотки крови | 0,10 | 0,27 | -0,09 | 0,41 | 0,21 | -0,24 | -0,39 | 1,00 | -0,01 | 0,29 | -0,11 | 0,19 | -0,25 | 0,33 |
| NOs сыворотки крови | -0,23 | 0,00 | 0,28 | -0,32 | 0,07 | 0,18 | 0,23 | -0,01 | 1,00 | -0,24 | -0,06 | -0,22 | -0,21 | 0,10 |
| Кахектин сыворотки крови | -0,14 | 0,14 | -0,39 | 0,09 | 0,12 | 0,41 | -0,08 | 0,29 | -0,24 | 1,00 | -0,02 | 0,06 | -0,18 | 0,07 |
| СЭФР А околоплодные воды | 0,28 | -0,59 | -0,20 | -0,61 | -0,68 | 0,13 | 0,18 | -0,11 | -0,06 | -0,02 | 1,00 | -0,23 | 0,12 | -0,13 |
| NO _x околоплодные воды | -0,45 | 0,15 | -0,20 | 0,55 | 0,24 | -0,01 | -0,04 | 0,19 | -0,22 | 0,06 | -0,23 | 1,00 | -0,05 | 0,13 |
| NOs околоплодные воды | 0,47 | 0,13 | 0,30 | -0,26 | -0,02 | 0,20 | 0,26 | -0,25 | -0,21 | -0,18 | 0,12 | -0,05 | 1,00 | -0,20 |
| Кахектин околоплодные воды | -0,36 | 0,28 | 0,39 | 0,06 | 0,57 | 0,16 | 0,04 | 0,33 | 0,10 | 0,07 | -0,13 | 0,13 | -0,20 | 1,00 |

Примечание: $r < 0,2$ – связь отсутствует, $0,2 < r < 0,4$ – слабая связь, $0,4 < r < 0,6$ – средняя связь, $0,6 < r < 0,8$ – сильная связь, $r > 0,8$ – очень сильная связь.

Приложение №4 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня СЭФР А в сыворотке крови у пациенток клинических групп.

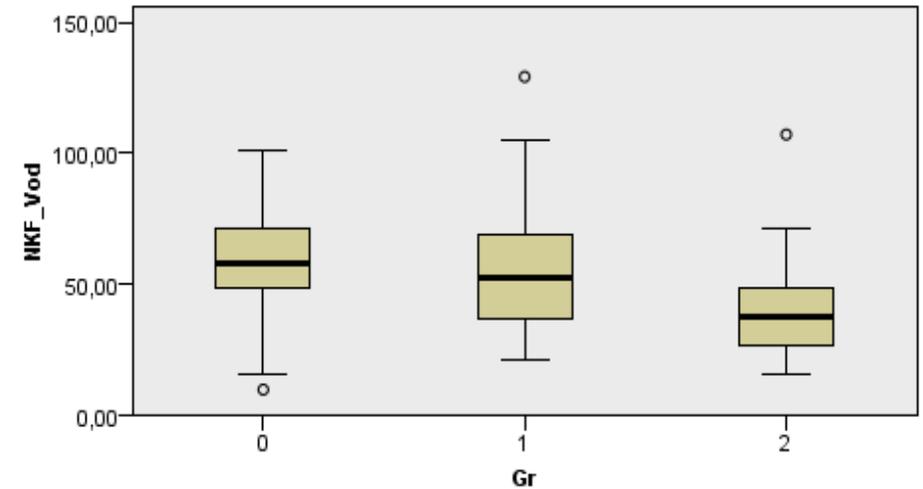
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|---------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 118,014 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №5 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса активности субъединицы р65 транскрипционного фактора NF-kB в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

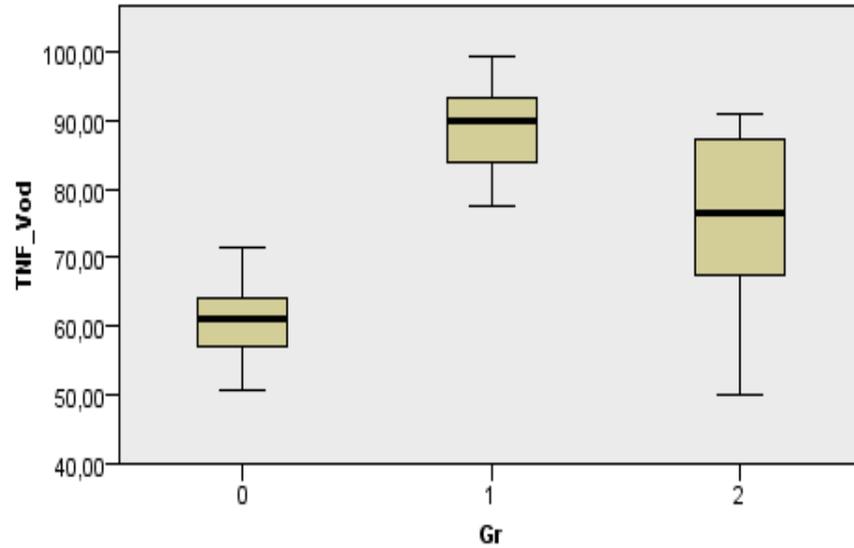
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 23,038 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №6 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня кахектина в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

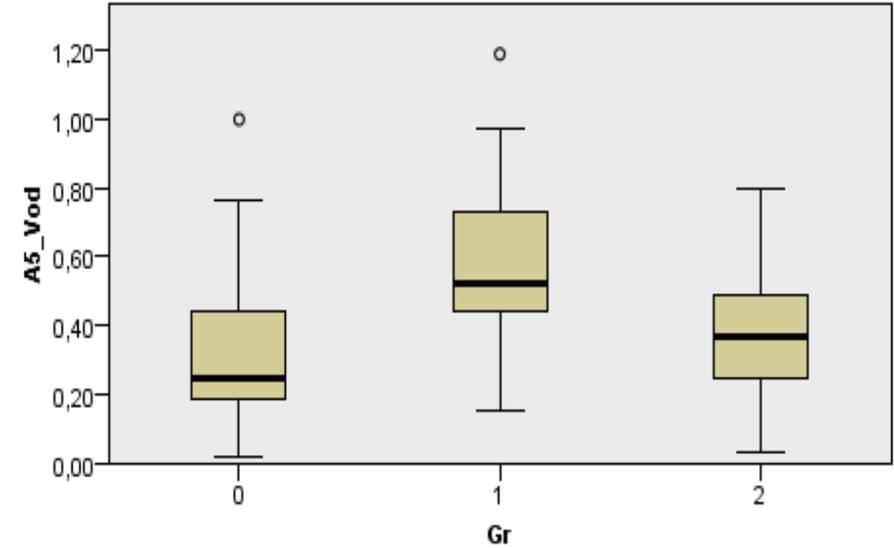
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 89,802 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №7 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня аннексина в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

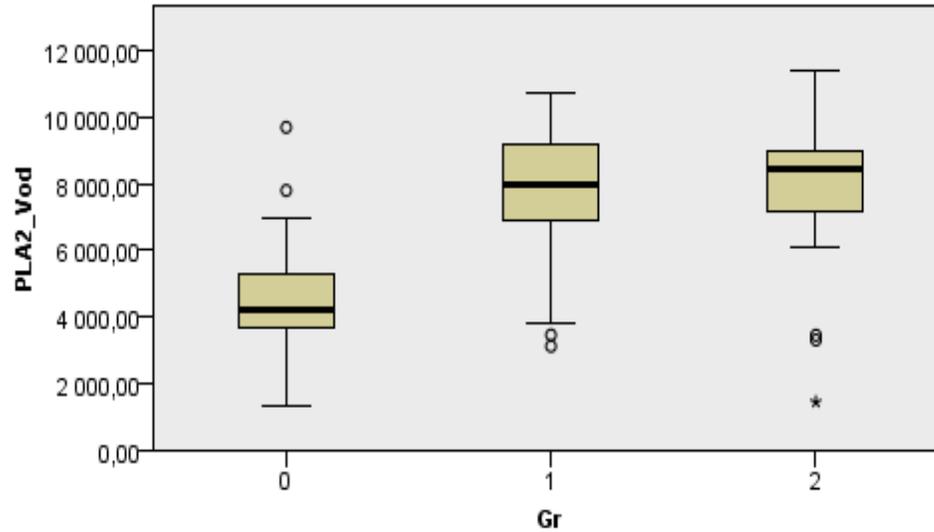
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 29,842 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение 8 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса активности ФЛА₂ в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

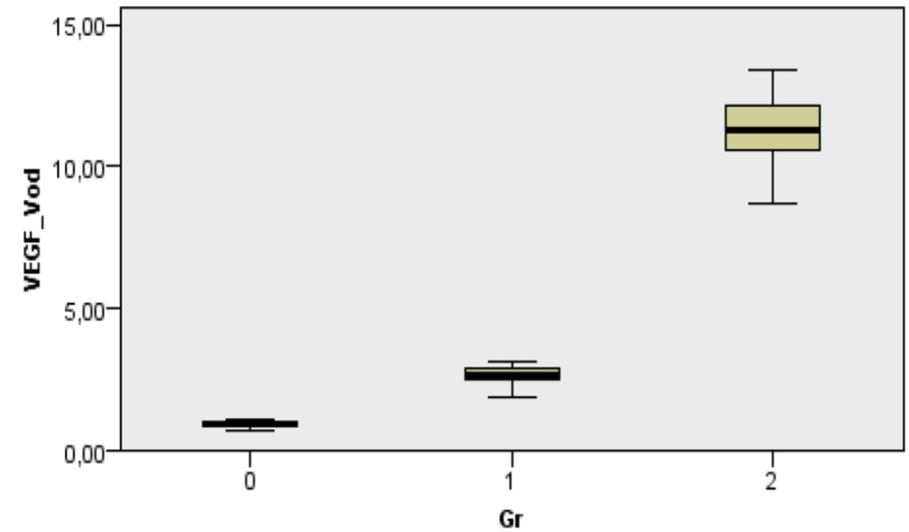
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 61,955 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №9 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня СЭФР А в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

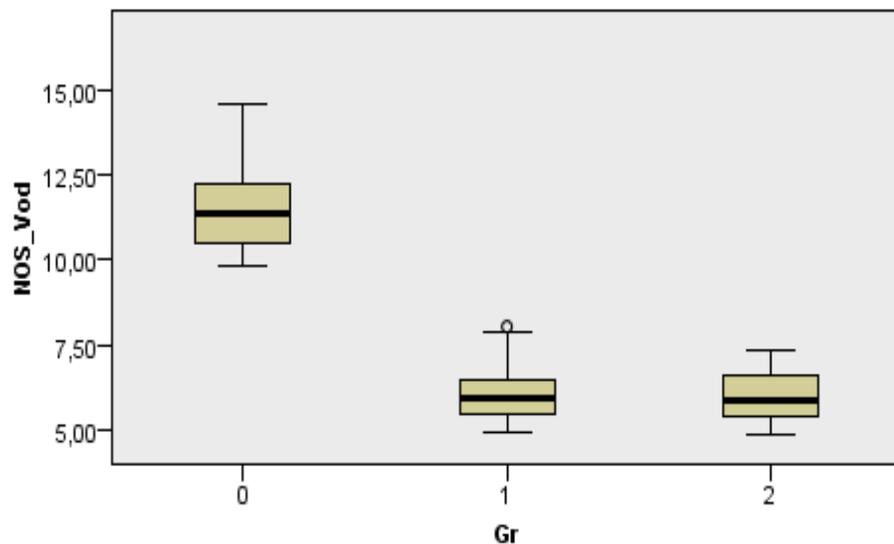
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|---------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 118,137 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №10 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса активности NO-синтазы в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

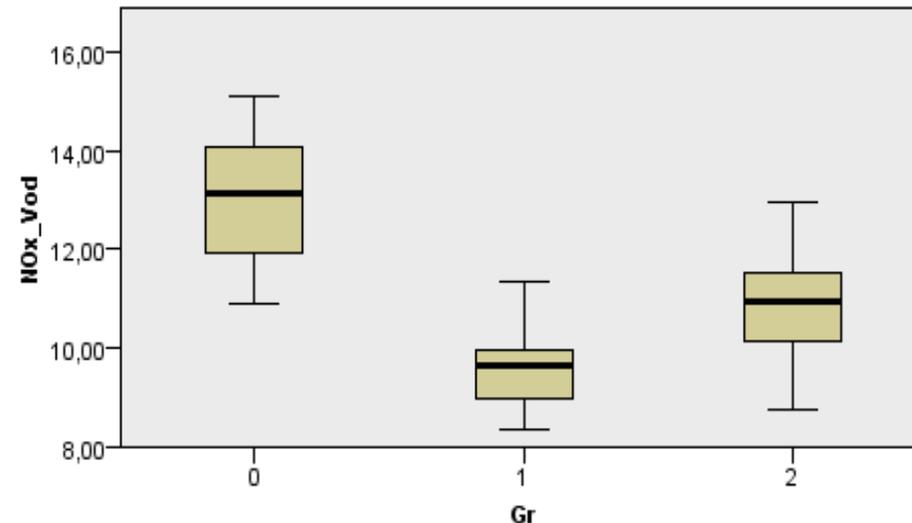
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 90,903 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №11 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня NO_x в околоплодных водах у пациенток клинических групп.

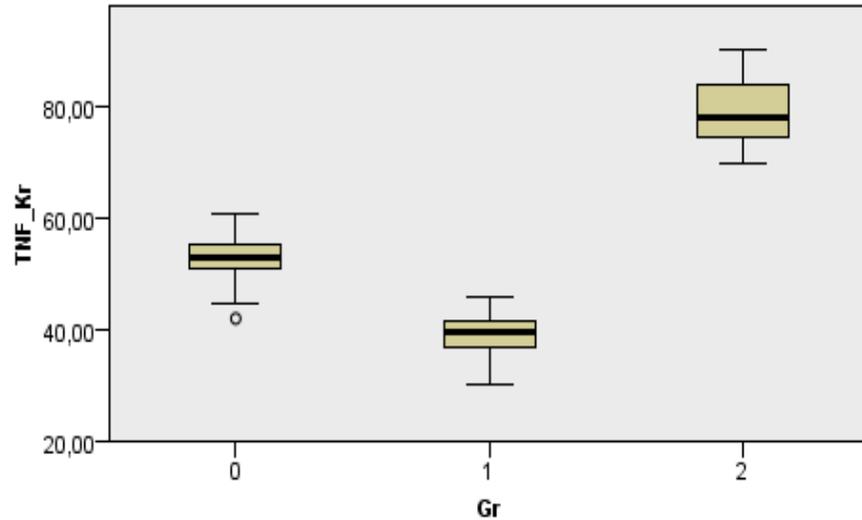
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 94,853 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №12 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня кахектина в сыворотке крови у пациенток клинических групп.

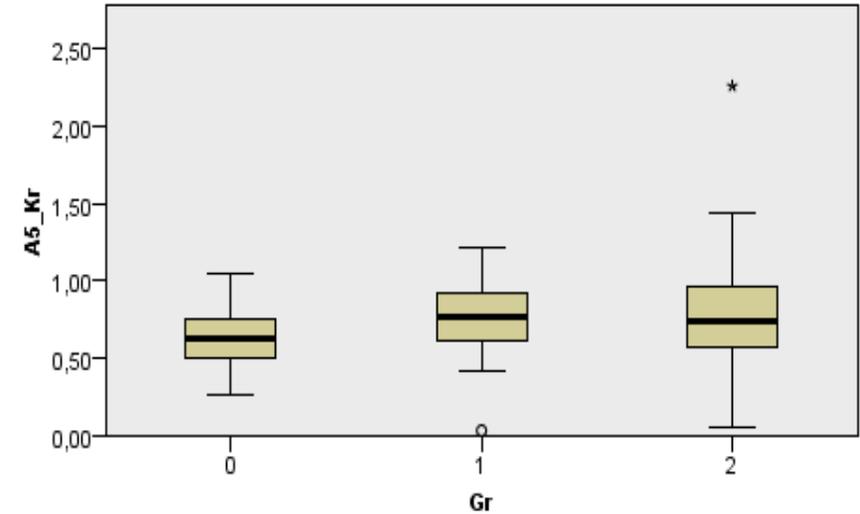
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|---------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 117,167 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №13 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса уровня аннексина в сыворотке крови у пациенток клинических групп.

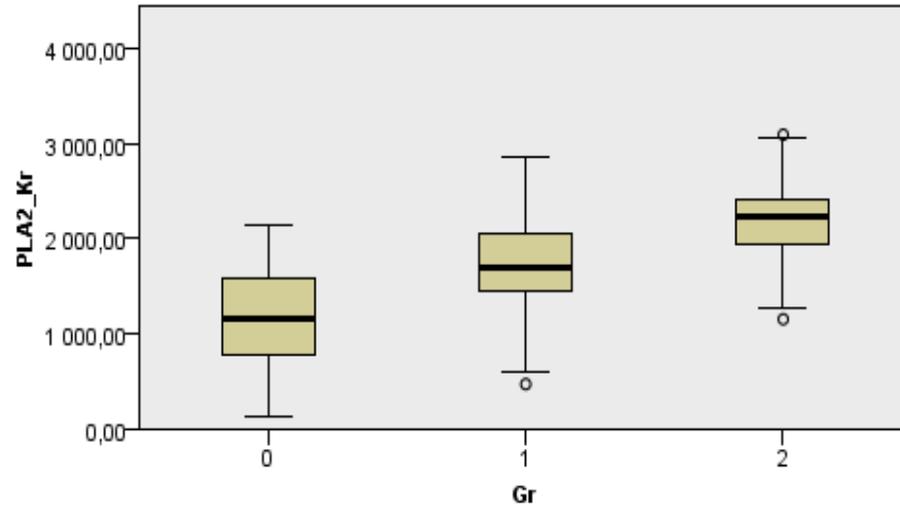
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Всего | 133 |
| Статистика критерия | 10,295 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,006 |

Приложение №14 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса активности ФЛА₂ в сыворотке крови у пациенток клинических групп.

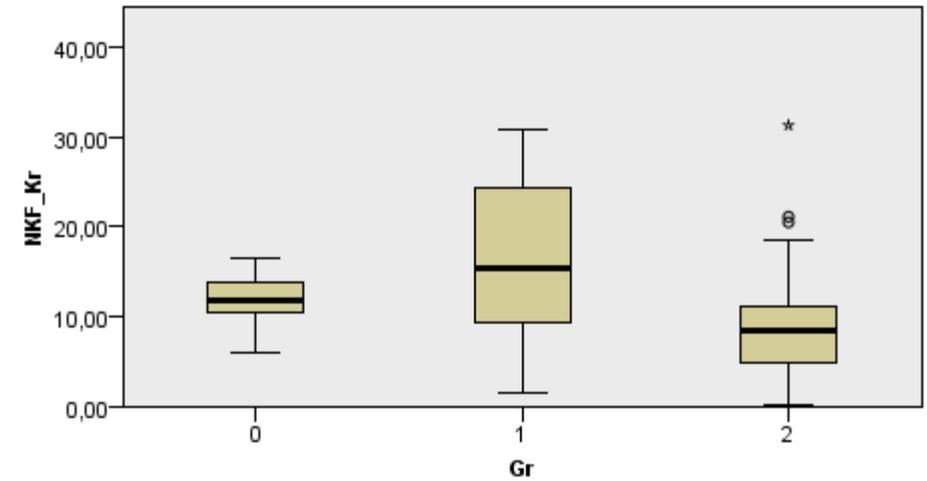
Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|------------------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 50,878 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |

Приложение №15 – Статистический анализ по критерию Краскела-Уоллиса активности субъединицы р65 транскрипционного фактора NF-κB в сыворотке крови у пациенток клинических групп.

Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок



| | |
|------------------------------------------------|--------|
| Всего | 134 |
| Статистика критерия | 26,510 |
| Степени свободы | 2 |
| Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий) | ,000 |